



# Tenofal<sup>®</sup>

Solução oftálmica 0,5%

---

# MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



## Tenofthal<sup>®</sup>

maleato de timolol

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

---

#### APRESENTAÇÃO

**Solução oftálmica 0,5%**

Embalagem contendo 01 frasco com 5mL.

#### USO OFTÁLMICO

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 02 ANOS**

#### COMPOSIÇÃO

Cada mL (30 gotas) da solução oftálmica contém:

maleato de timolol (equivalente a 5mg de timolol).....6,8341mg

Veículo q.s.p.....1mL

Excipientes: fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, hidróxido de sódio, cloreto de benzalcônio e água para injetáveis.

Cada gota equivale a aproximadamente 0,17mg de timolol.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

Tenofthal<sup>®</sup> é indicado para a redução da pressão intraocular elevada. Em estudos clínicos, reduziu a pressão intraocular de:

- pacientes com hipertensão ocular;
- pacientes com glaucoma crônico de ângulo aberto;
- pacientes afácicos com glaucoma;
- alguns pacientes com glaucoma secundário;
- pacientes com ângulos estreitos e histórico de fechamento de ângulo estreito espontâneo ou induzido iatrogenicamente no olho contralateral, no qual é necessária a redução da pressão intraocular (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Tenofthal<sup>®</sup> também é indicado como terapia concomitante para pacientes com glaucoma pediátrico inadequadamente controlado com outra terapia antiglaucomatosa.

##### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, maleato de timolol geralmente foi eficaz em mais pacientes e produziu efeitos adversos menos graves e em menor quantidade que a pilocarpina ou a epinefrina.

A exemplo do que ocorre com o uso de outros medicamentos antiglaucomatosos, foi relatada diminuição da resposta a maleato de timolol por alguns pacientes após tratamento prolongado.

Contudo, em estudos clínicos, nos quais 164 pacientes foram observados durante pelo menos três anos, não foi registrada diferença significativa na pressão intraocular média após a estabilização inicial. Este medicamento também foi administrado a pacientes com glaucoma que usavam lentes de contato duras convencionais e foi, geralmente, bem tolerado.

O maleato de timolol não foi estudado em pacientes que utilizam lentes feitas de materiais diferentes do polimetilmetacrilato.

Em estudos multiclínicos controlados, incluindo pacientes com pressões intraoculares não tratadas > 22mmHg, maleato de timolol 0,25% ou 0,5%, administrado duas vezes ao dia, causou maior redução da pressão intraocular do que a administração de solução de pilocarpina a 1%, 2%, 3% ou 4%, 4 vezes ao dia, ou de solução de cloridrato de epinefrina a 0,5%, 1% ou 2%, administrada duas vezes ao dia.

Nos estudos multiclínicos que compararam maleato de timolol com a pilocarpina, 61% dos pacientes tratados com maleato de timolol apresentaram redução da pressão intraocular para menos de 22mmHg em comparação com 32% dos pacientes tratados com a pilocarpina.

Para os pacientes que completaram esses estudos, a redução média da pressão no final do estudo, em relação ao período pré-tratamento, foi de 30,7% para os pacientes tratados com maleato de timolol e de 21,7% para os pacientes tratados com pilocarpina.

Nos estudos multiclínicos que compararam o maleato de timolol com a epinefrina, 69% dos pacientes tratados com maleato de timolol apresentaram redução da pressão intraocular para menos de 22mmHg em comparação com 42% dos pacientes tratados com epinefrina. Para os pacientes que completaram esses estudos, a redução média da pressão ao final do estudo em relação ao período pré-tratamento, foi de 33,2% para os pacientes tratados com maleato de timolol e de 28,1% para os pacientes tratados com epinefrina.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O maleato de timolol reduz as pressões intraoculares elevadas e normal, associadas ou não ao glaucoma. A pressão intraocular elevada é um fator de risco importante na patogênese da perda do campo visual glaucomatoso. Quanto maior a pressão intraocular, maior a probabilidade de perda do campo visual glaucomatoso e de lesão ao nervo óptico.

A ação do maleato de timolol geralmente tem início rápido, ocorrendo aproximadamente 20 minutos após a aplicação tópica no olho. A redução máxima da pressão intraocular ocorre no período de uma a duas horas. Uma redução significativa é mantida por até 24 horas com maleato de timolol solução oftálmica 0,25% ou 0,5%. A duração prolongada dessa ação permite o controle da pressão intraocular durante as horas normais de sono. Repetidas observações, no decorrer do período de três anos, indicam que o efeito redutor da pressão intraocular do maleato de timolol é bem mantido.

O mecanismo exato da ação redutora da pressão intraocular do maleato de timolol ainda não está claramente estabelecido, embora um estudo com fluoresceína e estudos tonográficos indiquem que sua ação predominante possa estar relacionada à redução na formação do humor aquoso.

Entretanto, em alguns estudos, foi também observado ligeiro aumento na facilidade de escoamento.

Ao contrário dos mióticos, maleato de timolol reduz a pressão intraocular com pouco ou nenhum efeito na acomodação ou no tamanho pupilar.

Portanto, as alterações da acuidade visual em decorrência de acomodação aumentada são incomuns; visão turva ou embaçada e cegueira noturna produzidas pelos mióticos não são evidentes. Além disso, em pacientes com catarata, a incapacidade de ver ao redor das opacidades lenticulares quando a pupila está contraída por mióticos é evitada. Quando o tratamento com

mióticos for trocado por maleato de timolol, pode ser necessário avaliar a acuidade visual assim que os efeitos dos mióticos tiverem desaparecido.

### **Farmacologia Clínica**

#### **Mecanismo de ação**

O maleato de timolol é um agente bloqueador não seletivo de receptor beta-adrenérgico, que não apresenta atividades simpatomimética intrínseca, depressora miocárdica direta ou anestésica local (estabilizadora da membrana) significativas. O maleato de timolol combina-se de forma reversível com uma parte da membrana celular, o receptor beta-adrenérgico, inibindo assim a resposta biológica usual que ocorreria com o estímulo desse receptor. Esse antagonismo competitivo específico bloqueia o estímulo dos receptores beta-adrenérgicos pelas catecolaminas, apresentando atividade de estímulo beta-adrenérgico (agonista), quer se origine de uma fonte endógena ou exógena. A reversão desse bloqueio pode ser conseguida pelo aumento da concentração do agonista, que irá restaurar a resposta biológica usual.

#### **Farmacocinética**

Em um estudo de concentração plasmática do fármaco realizado em seis indivíduos, determinou-se a exposição sistêmica ao timolol após administração de maleato de timolol 0,5% duas vezes ao dia. A média de concentração plasmática máxima após a administração matinal foi de 0,46ng/mL e após administração vespertina foi de 0,35ng/mL.

#### **Farmacodinâmica**

O bloqueio do receptor beta-adrenérgico reduz o débito cardíaco tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com doença cardíaca. Em pacientes com comprometimento grave da função miocárdica, o bloqueio do receptor beta-adrenérgico pode inibir o efeito estimulatório do sistema nervoso simpático, necessário para manter a função cardíaca adequada.

O bloqueio do receptor beta-adrenérgico dos brônquios e bronquíolos resulta em aumento da resistência das vias aéreas, decorrente da não reação da atividade parassimpática. Esse efeito em pacientes com asma ou outras condições broncoespásticas é potencialmente perigoso.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado para pacientes com:

- doença reativa das vias aéreas, asma brônquica (ou histórico de asma brônquica) ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave;
- bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus, insuficiência cardíaca manifesta, choque cardiogênico;
- hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Assim como ocorre com outros medicamentos de uso tópico oftálmico, Tenoftal<sup>®</sup> pode ser absorvido sistemicamente. As mesmas reações adversas que podem ocorrer após a administração sistêmica de bloqueadores beta-adrenérgicos podem ocorrer após administração tópica.

#### **Reações cardiorrespiratórias**

A insuficiência cardíaca deve ser adequadamente controlada antes do início do tratamento com Tenoftal<sup>®</sup>. Pacientes com histórico de doença cardiovascular, incluindo insuficiência cardíaca, devem ser observados para sinais de deterioração destas doenças, e a frequência do pulso deve ser verificada.

Devido ao efeito negativo no tempo de condução, os betabloqueadores devem ser prescritos com cautela para pacientes com bloqueio cardíaco de 1º grau.

Reações respiratórias e cardíacas, inclusive morte por broncoespasmo de pacientes com asma, e raramente morte em associação com insuficiência cardíaca foram relatadas após a administração deste medicamento.

Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), Tenoftal® deve ser usado com cautela, e apenas se o benefício potencial superar o risco potencial.

#### **Problemas vasculares**

Pacientes com distúrbios/doenças circulatórias periféricas graves (ex. formas graves da doença de Raynaud ou síndrome de Raynaud) devem ser tratados com cautela.

#### **Mascaramento de sintomas de hipoglicemia em pacientes com diabetes mellitus**

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela em pacientes sujeitos a hipoglicemia espontânea ou pacientes diabéticos (especialmente àqueles com diabetes instável) que estão recebendo insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sinais e sintomas de hipoglicemia aguda.

#### **Mascaramento da tireotoxicose**

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar determinados sinais clínicos do hipertireoidismo (ex. taquicardia). Pacientes com suspeita de desenvolvimento de tireotoxicose devem ser gerenciados com cuidado para evitar a retirada abrupta do agente beta-adrenérgico, o que pode precipitar uma crise de tireoide.

#### **Anestesia cirúrgica**

A necessidade ou conveniência da retirada de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos antes de grandes cirurgias é controversa. Se necessário durante a cirurgia, os efeitos dos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos podem ser revertidos por doses suficientes de agonistas adrenérgicos (veja 10. SUPERDOSE).

#### **Outros**

Pacientes em tratamento com bloqueadores beta-adrenérgicos por via sistêmica e que estejam em tratamento com Tenoftal® devem ser observados quanto ao potencial efeito aditivo, seja na pressão intraocular ou nos conhecidos efeitos sistêmicos do bloqueio beta-adrenérgico. Não se recomenda o uso tópico de dois bloqueadores beta-adrenérgicos.

Em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, o objetivo imediato do tratamento é reabrir o ângulo. Isso requer a constrição da pupila com um miótico. Tenoftal® tem pouco ou nenhum efeito sobre a pupila. Quando Tenoftal® for utilizado para reduzir a pressão intraocular elevada de pacientes com glaucoma de ângulo fechado, deverá ser administrado em associação com um miótico e não isoladamente.

Houve relato de descolamento da coroide com a administração de terapia supressora do humor aquoso (por exemplo, timolol, acetazolamida) após procedimentos de filtração.

Tenoftal® contém cloreto de benzalcônio como conservante, que pode ser absorvido por lentes de contato gelatinosas. Portanto, Tenoftal® não deve ser aplicado quando essas lentes estiverem sendo utilizadas. As lentes devem ser retiradas antes da aplicação das gotas e devem ser recolocadas somente quinze minutos após a aplicação.

#### **Risco de reação anafilática**

Enquanto estiverem tomando betabloqueadores, pacientes com histórico de atopia ou de reação anafilática grave a uma variedade de alérgenos podem ser mais responsivos às estimulações repetidas com tais alérgenos, tanto por estimulações acidentais, como para fins diagnósticos ou terapêuticos. Esses pacientes podem não responder a doses usuais de epinefrina utilizadas para tratar reações anafilactoides.

**Gravidez e amamentação:** categoria de risco C

Este medicamento não foi estudado na gravidez humana. O uso de maleato de timolol exige que os benefícios previstos sejam confrontados com os possíveis riscos.

O timolol é detectável no leite humano. Em razão do potencial para causar reações adversas graves em bebês, deve-se decidir entre interromper a amamentação ou descontinuar o uso do medicamento, considerando-se a importância do medicamento para a mãe.

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

**O uso de este medicamento durante a lactação depende da avaliação e acompanhamento do profissional de saúde.**

#### **Pacientes pediátricos**

O uso de Tenoftal<sup>®</sup> não é recomendado em crianças abaixo de 2 anos de idade. Deve ser usado com cuidado no tratamento de crianças acima de 2 anos de idade.

A dose usual inicial é de uma gota de Tenoftal<sup>®</sup> no(s) olho(s) afetado(s) a cada 12 horas.

#### **Pacientes idosos**

Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos (a partir de 65 anos de idade).

**Este medicamento pode causar doping.**

**Dirigir e operar máquinas:** Existem efeitos adversos associados ao uso deste produto que podem afetar a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS).

**Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas até que ele se sinta bem.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Embora Tenoftal<sup>®</sup> usado isoladamente tenha pouco ou nenhum efeito sobre o tamanho da pupila, foi relatada ocasionalmente midríase resultante da terapia concomitante com maleato de timolol e epinefrina.

Houve relato de bloqueio beta-adrenérgico sistêmico potencializado (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca, depressão) durante tratamento combinado com inibidores do CYP2D6 (como quinidina, SSRIs) e timolol.

É possível que ocorram efeitos aditivos e desenvolvimento de hipotensão e/ou bradicardia acentuada quando Tenoftal<sup>®</sup> for administrado juntamente com um bloqueador dos canais de cálcio oral, medicamentos depletors de catecolaminas, antiarrítmicos, parassimpatomiméticos ou agentes betabloqueadores.

Os betabloqueadores orais podem exacerbar a hipertensão de rebote, que pode ser provocada pela retirada da clonidina.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua 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.**

**Características físicas e organolépticas:** Solução límpida incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

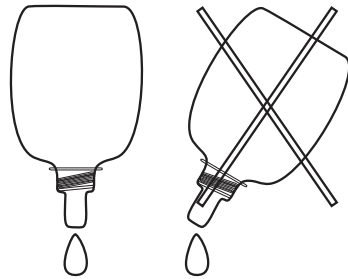
## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Instruções de uso:

Não deixe que a ponta do frasco toque o(s) olho(s) ou as áreas ao redor do(s) olho(s). A fim de evitar uma possível contaminação, mantenha a ponta do frasco fora do contato com qualquer superfície.

**NÃO AGITAR ANTES DE USAR.**

1. Retire a tampa do frasco.
2. Incline o frasco a 90° (posição vertical), conforme a ilustração abaixo.



3. Incline sua cabeça para trás e puxe levemente sua pálpebra inferior para formar uma bolsa entre a sua pálpebra e o seu olho, conforme a ilustração abaixo.

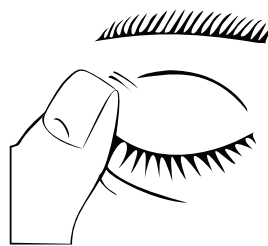


**NÃO TOQUE A PONTA DO FRASCO NOS OLHOS OU NAS PÁLPEBRAS.**

4. Aperte levemente o frasco plástico, para gotejar o produto;
5. Goteje a quantidade recomendada e feche o frasco após o uso.

Se manuseados inadequadamente, os medicamentos oftálmicos podem ser contaminados por bactérias comuns, conhecidas por causar infecções oculares. O uso de medicamentos oftálmicos contaminados pode causar lesões oculares graves e perda da visão. Se você suspeitar que seu medicamento possa estar contaminado ou se você desenvolver uma infecção ocular, contate seu médico imediatamente.

6. Após o uso de Tenoftal<sup>®</sup>, pressione com o dedo o canto do seu olho próximo ao nariz (conforme demonstrado na figura abaixo) por 2 minutos. Isso ajuda a manter o produto no seu olho.



7. Repita os passos 2, 3, 4, 5 e 6 para aplicar o medicamento no outro olho, se esta tiver sido a recomendação do seu médico.
8. A ponta gotejadora foi projetada para liberar uma única gota; portanto, NÃO alargue o furo da ponta gotejadora.
9. Após o uso de todas as doses, ainda restará um pouco de Tenoftal<sup>®</sup> no frasco. Não se preocupe, pois foi adicionada uma quantidade extra do medicamento para que não faltasse nenhuma dose prescrita; portanto, não tente remover esse excesso do frasco.

## **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**

A dose inicial usual é uma gota de Tenoftal<sup>®</sup> no(s) olho(s) afetado(s), 2 vezes ao dia.

Se necessário, pode ser instituída terapia concomitante com outros agentes redutores da pressão intraocular e Tenoftal<sup>®</sup>. O uso de dois agentes bloqueadores beta-adrenérgicos não é recomendado (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em alguns pacientes, a redução da pressão intraocular provocada pelo Tenoftal<sup>®</sup> pode requerer algumas semanas para se estabilizar; portanto, a avaliação da resposta deverá incluir a determinação da pressão intraocular após aproximadamente 4 semanas de tratamento com Tenoftal<sup>®</sup>. Se a pressão intraocular se mantiver em níveis satisfatórios, muitos pacientes podem ser colocados em um esquema terapêutico de dose única diária.

Quando se utiliza a oclusão nasolacrimonial ou se fecha as pálpebras, durante 2 minutos, a absorção sistêmica é reduzida. Isto pode resultar num aumento da atividade local.

### **Como transferir pacientes de outras terapias**

Quando um paciente é transferido de uma terapia com outro agente betabloqueador oftálmico tópico, esse agente deve ser interrompido após a dose diária e a terapia com Tenoftal<sup>®</sup> deve ser iniciada no dia seguinte, com uma gota de Tenoftal<sup>®</sup> no(s) olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia.

Quando um paciente é transferido de uma monoterapia com agente antiglaucomatoso que não seja um betabloqueador, deve-se continuar o uso do medicamento e acrescentar uma gota de Tenoftal<sup>®</sup> em cada olho(s) afetado(s) duas vezes ao dia. No dia seguinte, interrompa completamente o agente antiglaucomatoso previamente usado e continue com Tenoftal<sup>®</sup>.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Tenoftal<sup>®</sup> é geralmente bem tolerado. Foram relatadas as seguintes reações adversas com Tenoftal<sup>®</sup> ou outras formulações de maleato de timolol, tanto em estudos clínicos como após a comercialização do medicamento:

**Sentidos:** sinais e sintomas de irritação ocular, incluindo queimação e pontadas, conjuntivite, blefarite, ceratite, diminuição da sensibilidade corneana, ressecamento dos olhos. Distúrbios visuais, incluindo alterações na refração (em alguns casos, decorrente da retirada da terapia miótica), diplopia, ptose, descolamento da coroide após cirurgia de filtração e zumbido no ouvido (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).



**Cardiovasculares:** bradicardia, arritmia, hipotensão, síncope, bloqueio cardíaco, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, palpitação, parada cardíaca, edema, claudicação, fenômeno de Raynaud e mãos e pés frios.

**Respiratório:** broncoespasmo (predominantemente em pacientes com doença broncoespástica preexistente), insuficiência respiratória, dispneia e tosse.

**Corpo como um todo:** cefaleia, astenia, fadiga e dor torácica.

**Pele:** alopecia, erupção cutânea psoriasiforme ou exacerbação da psoríase.

**Hipersensibilidade:** sinais e sintomas de reações alérgicas, incluindo anafilaxia, angioedema, urticária, erupção cutânea localizada ou generalizada.

**Sistema nervoso/psiquiátrico:** tontura, depressão, insônia, pesadelos, perda da memória, agravamento dos sinais e sintomas de Miastenia gravis e parestesia.

**Digestivo:** náusea, diarreia, dispepsia, boca seca e dor abdominal.

**Geniturinário:** diminuição da libido, doença de Peyronie e disfunção sexual.

**Imunológico:** lúpus eritematoso sistêmico.

**Musculoesquelético:** mialgia.

#### **Efeitos adversos potenciais**

Os efeitos adversos relatados na experiência clínica com o maleato de timolol oral sistêmico podem ser considerados efeitos adversos potenciais do maleato de timolol oftálmico.

Também foram relatados efeitos adversos cuja relação causal com a terapia com maleato de timolol não foi estabelecida: edema macular cistoide afácico, congestão nasal, anorexia, efeitos no SNC (por exemplo, alterações comportamentais, incluindo confusão, alucinações, ansiedade, desorientação, nervosismo, sonolência e outros distúrbios psíquicos), hipertensão, fibrose retroperitoneal e pseudopenfigoide.

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

## **10. SUPERDOSE**

Há relatos de superdosagem acidental com este medicamento que resultaram em efeitos sistêmicos semelhantes aos observados com os betabloqueadores, tais como tontura, cefaleia, dispneia, bradicardia, broncoespasmo e parada cardíaca (veja 9. REAÇÕES ADVERSAS).

As seguintes medidas terapêuticas devem ser consideradas:

(1) Lavagem gástrica: caso o medicamento tenha sido ingerido. Estudos demonstraram que timolol não é rapidamente dialisado.

(2) Bradicardia sintomática: usar sulfato de atropina EV, na dose de 0,25 a 2mg, para induzir bloqueio vagal. Se a bradicardia persistir, deve-se administrar cautelosamente cloridrato de isoproterenol endovenoso. Nos casos refratários, deve-se considerar o uso de marca-passo cardíaco.

(3) Hipotensão: usar agentes simpatomiméticos, tais como dopamina, dobutamina ou levarterenol. Há relatos de que, nos casos refratários, o uso de cloridrato de glucagon foi útil.

(4) Broncoespasmo: usar cloridrato de isoproterenol. Pode-se considerar tratamento adicional com aminofilina.

(5) Insuficiência cardíaca aguda: deve-se instituir imediatamente a terapia convencional com digitálicos, diuréticos e oxigênio. Nos casos refratários, recomenda-se o uso de aminofilina intravenosa; há relatos de que, se necessária, a administração subsequente de cloridrato de glucagon é útil.

(6) Bloqueio cardíaco (segundo ou terceiro grau): usar cloridrato de isoproterenol ou marca-passo cardíaco.

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

**DIZERES LEGAIS**

Registro nº 1.0370. 0628

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

Registrado e produzido por:

**LABORATÓRIO TEUTO**

**BRASILEIRO S/A.**

CNPJ - 17.159.229/0001-76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA

CEP 75132-140 - Anápolis - GO



**SAC** | 0800 62 18 001  
**teuto.com.br**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE 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/VPS) | Apresentações relacionadas        |
| 06/10/2015                    | 0886544/15-2      | 10756 -<br>SIMILAR -<br>Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade | 06/10/2015                                   | 0886544/15-2      | 10756 -<br>SIMILAR -<br>Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade | 06/10/2015        | Identificação do Medicamento                                     | VPS              | -5mg/mL sol oft ct fr x 5mL.      |
| 06/10/2015                    | 0886680/15-5      | 10457 -<br>SIMILAR –<br>Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12                              | 06/10/2015                                   | 0886680/15-5      | 10457 -<br>SIMILAR –<br>Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12                              | 06/10/2015        | Versão inicial                                                   | VPS              | -5mg/mL sol oft ct fr plas x 5mL. |
| 05/04/2018                    | 0263599/18-2      | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | 05/04/2018                                   | 0263599/18-2      | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | 05/04/2018        | Composição<br>7. Cuidados de armazenamento do medicamento        | VPS              | -5mg/mL sol oft ct fr plas x 5mL. |
| 27/08/2019                    | 2055109/19-6      | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | 27/08/2019                                   | 2055109/19-6      | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                        | 27/08/2019        | Composição<br>8. Posologia e Modo de Usar<br>9. Reações Adversas | VPS              | -5mg/mL sol oft ct fr plas x 5mL. |
| 08/02/2021                    | 0510902/21-7      | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de                                                               | 08/02/2021                                   | 0510902/21-7      | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de                                                               | 08/02/2021        | 9. Reações Adversas                                              | VPS              | -5mg/mL sol oft ct fr plas x 5mL. |

|            |              |                                                                                        |            |              |                                                                                        |            |                                                                                                                        |     |                                      |
|------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------|
|            |              | Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12                                           |            |              | Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12                                           |            |                                                                                                                        |     |                                      |
| 13/09/2024 | 1260612/24-4 | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 13/09/2024 | 1260612/24-4 | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 13/09/2024 | Dizeres legais (SAC)                                                                                                   | VPS | -5mg/mL sol oft ct fr<br>plas x 5mL. |
| 17/06/2025 | 0809975/25-4 | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 17/06/2025 | 0809975/25-4 | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 17/06/2025 | Apresentação<br>5. Advertências e<br>precauções<br>7. Cuidados de<br>armazenamento do<br>medicamento<br>Dizeres legais | VPS | -5mg/mL sol oft ct fr<br>plas x 5mL. |
| 08/09/2025 | -            | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 08/09/2025 | -            | 10450 -<br>SIMILAR –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC 60/12 | 08/09/2025 | 5. Advertências e<br>precauções                                                                                        | VPS | -5mg/mL sol oft ct fr<br>plas x 5mL. |