

**DOJOLVI
(tri-heptanoína)**

**Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.
Líquido**

100% p/p

BULA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: DOJOLVI

Denominação genérica: tri-heptanoína **Forma**

farmacêutica: Líquido

Concentração: Cada frasco contém 500 mL de tri-heptanoína. O produto não contém excipientes.

Via de administração: USO ORAL OU VIA TUBO DE GASTROSTOMIA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Contém duas seringas dosadoras e um adaptador

Ingrediente ativo: Cada frasco do líquido contém 100% p/p de tri-heptanoína

Excipientes: Não contém outros ingredientes

Volume Líquido: 500 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DOJOLVI é indicado como fonte de calorias e ácidos graxos para o tratamento de pacientes pediátricos e adultos com distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa confirmados molecularmente (LC-FAOD).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA ESTUDOS CLÍNICOS

A eficácia da triheptanoína como fonte de calorias e ácidos graxos foi avaliada no Estudo 3, um estudo duplo-cego controlado randomizado de 4 meses comparando a triheptanoína (ácido graxo de cadeia de 7 carbonos) com a trioctanoína (ácido graxo de cadeia de 8 carbonos). O estudo envolveu 32 pacientes adultos e pediátricos com diagnóstico confirmado de LC-FAOD e evidência de pelo menos um episódio significativo de rabdomiólise e pelo menos dois dos seguintes critérios diagnósticos: elevação de acilcarnitinas específicas da doença em gota seca de sangue em papel filtro de recém-nascido ou no plasma, baixa atividade enzimática em cultura de fibroblastos ou mutações patogênicas conhecidas em *CPT2*, *ACADVL*, *HADHA* ou *HADHB*.

A dosagem do medicamento do estudo foi titulada para uma meta especificada pelo protocolo de 20% da ingestão calórica diária (ICD) [a dose diária média real alcançada foi de 16% para triheptanoína e 14% para trioctanoína]. A dosagem-alvo recomendada de DOJOLVI é de até 35% da ICD [ver Posologia e Modo de Usar]. A idade dos pacientes variou de 7 a 64 anos (mediana de 24 anos) e 12 eram do sexo masculino.

A função cardiovascular basal em ambos os grupos era normal e dentro da variabilidade de teste/ reteste normalmente observada em ecocardiogramas repetidos. Após 4 meses, os pacientes em ambos os grupos apresentaram alterações médias semelhantes em relação ao valor basal na fração de ejeção ventricular esquerda e na massa da parede no ecocardiograma de repouso e frequências cardíacas máximas semelhantes no teste ergométrico em esteira.

Cinco pacientes apresentaram sete eventos de rabdomiólise no grupo triheptanoína e quatro pacientes apresentaram sete eventos de rabdomiólise no grupo de trioctanoína.

Não foram observadas diferenças entre os grupos de triheptanoína e trioctanoína em relação aos marcadores sanguíneos do metabolismo, incluindo glicose, insulina, lactato, soro total, cetonas, acilcarnitinas e concentrações de ácidos graxos livres do soro.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A triheptanoína é um triglicerídeo de cadeia média que consiste em três ácidos graxos de cadeia ímpar de 7 carbonos (heptanoato) que fornecem uma fonte de calorías e ácidos graxos para contornar as deficiências dos transportadores e enzimas de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa para a produção e reposição de energia.

Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral, a triheptanoína é extensivamente hidrolisada em heptanoato e glicerol pelas lipases pancreáticas nos intestinos. A exposição da triheptanoína no plasma humano é mínima. A farmacocinética do heptanoato exibe alta variabilidade entre os pacientes. A exposição ao heptanoato aumenta de forma mais do que o proporcional à dose na faixa de dose entre 0,3 e 0,4 g/kg de triheptanoína.

Absorção

A farmacocinética do heptanoato em indivíduos adultos saudáveis após uma administração oral de DOJOLVI misturado com alimentos está resumida na Tabela 1.

Tabela 1: Resumo dos parâmetros farmacocinéticos do heptanoato após administração oral única e múltipla de DOJOLVI a adultos saudáveis (N = 13)

	Dose de DOJOLVI	C _{max} média (DP) (µmol/L)	AUC _{0-8h} média (DP) (µmol*hr/L)	Tempo para Primeira Concentração Máxima* Mediana (faixa) (horas)
Dose Única	0,3 g/kg	178,9 (145)	336,5 (223)	0,5 (0,4 a 1,0)
	0,4 g/kg	259,1 (134)	569,1 (189)	0,8 (0,4 a 6,4)
Doses Múltiplas	0,3 g/kg administrados 4 vezes ao dia por 2 dias (dosagem diária total de 1,3 g/kg/dia)	319,9 (164)	789,8 (346)	1,2 (0,0 a 2,4)

* Após a administração oral de DOJOLVI, é observado mais de um pico de concentração de heptanoato.

Distribuição

A ligação do heptanoato às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 80% e é independente da concentração total.

Eliminação

Após uma dose única de 0,3 g/kg ou 0,4 g/kg de triheptanoína em indivíduos saudáveis, a depuração aparente média (CL/F) de heptanoato foi de 6,05 e 4,31 l/h/kg, respectivamente. A meia-vida ($t_{1/2}$) do heptanoato não pode ser determinada devido às múltiplas concentrações de pico de heptanoato observadas.

Metabolismo

O heptanoato, formado pela hidrólise da triheptanoína, pode ser metabolizado em beta-hidroxipentanoato (BHP) e beta- hidroxibutirato (BHB) no fígado.

Excreção

Após doses únicas ou múltiplas repetidas de triheptanoína em indivíduos saudáveis, a triheptanoína e seus metabólitos foram minimamente excretados na urina.

Propriedades Farmacodinâmicas

Não foram realizados estudos formais de farmacodinâmica com DOJOLVI.

Estudos de Interações Medicamentosas

Estudos In Vitro

O heptanoato não é um inibidor da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4. O heptanoato e o BHP não são substratos da CYP nem da UGT. O heptanoato aumenta a fração não ligada de ácido valproico em aproximadamente 2 vezes.

TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

Carcinogênese

Não foram realizados estudos não clínicos em animais avaliando a administração da triheptanoína a longo prazo para avaliar o potencial carcinogênico da droga. Em um estudo de 9 meses de administração pela dieta em ratos, a administração diária de triheptanoína em doses de até 1,14 g/kg foi associada a atrofia ou hiperplasia de vilosidade intestinal. Em um estudo crônico de 9 meses de administração pela dieta realizado em miniporcocos juvenis, o tratamento com triheptanoína em doses de até 10 g/kg foi bem tolerado, sem alterações na histopatologia sugestivas de qualquer potencial carcinogênico.

Também foram avaliados estudos publicados com triglicerídeos estruturalmente semelhantes (ou seja, TCMs). Em um estudo de 2 anos de administração pela dieta em ratos alimentados com tricaprilina (C8 MCT) em níveis de dose de até 9,5 g/kg (aproximadamente 1,2 vezes a dose clínica máxima prevista), foi observado um aumento da incidência de hiperplasia pancreática e hiperplasia e adenomas do estômago anterior, mas não de carcinomas. A administração crônica de uma dieta contendo aproximadamente 17% de MCT não mostrou promover efeitos na incidência de tumores no cólon em um modelo de ratos com tumorigenicidade do cólon induzida por azometano.

Mutagênese

A triheptanoína não foi genotóxica em uma bateria de testes de genotoxicidade (mutação reversa bacteriana in vitro em

S. typhimurium e *E. coli*, teste in vitro de aberração cromossômica em mamíferos em linfócitos do sangue periférico humano e teste in vivo de micronúcleo de eritrócito de mamífero em medula óssea de ratos).

Comprometimento da Fertilidade

A triheptanoína não teve efeito na fertilidade ou em qualquer outro parâmetro de desempenho no cruzamento em ratos expostos a administração dietética repetida de triheptanoína em níveis de dose equivalentes a até 50% da ingestão calórica diária que resultou em exposição sistêmica ao medicamento (AUC) do heptanoato aproximadamente igual à dose máxima recomendada no ser humano.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não use DOJOLVI se você for alérgico à triheptanoína.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em Populações Especiais

Gravidez

Resumo do Risco

Não existem dados disponíveis sobre o uso do DOJOLVI em mulheres grávidas, sendo assim não é possível indicar possíveis riscos de reações adversas associadas ao medicamento. Os efeitos toxicológicos primários de triheptanoína em estudos de reprodução animal realizados em ratos e coelhos foram considerados como sendo específicos a efeitos limitados ao alimento em animais e, portanto, não são relevantes ao uso clínico nas populações pretendidas.

O risco basal estimado de defeitos congênitos importantes e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Todas as gestações têm um risco de base de defeito congênito, perda ou outros resultados adversos. Na população geral dos EUA, o risco de base estimado de defeitos congênitos importantes e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2 a 4% e 15 a 20%, respectivamente.

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

Dados em animais

Em estudos de reprodução animal, foi observado ganho de peso corporal reduzido em ratas e coelhas prenhes após a administração de triheptanoína na ração, o que foi atribuído à aversão ao paladar. O NOAEL para esta toxicidade materna (falta de ganho de peso corporal) foi de 10% da ICD para ratos e coelhos. Em estudos de desenvolvimento embriofetal, a administração de triheptanoína dietética em doses de aproximadamente 2 vezes a dose clínica alvo de 30% da ICD em ratos e igual à dose clínica alvo em coelhos, durante o período de implantação até o fechamento do palato duro, resultou em incidência aumentada de malformações esqueléticas e peso reduzido da ninhada nas duas espécies, e número reduzido de ninhadas viáveis em coelhos. Os efeitos no desenvolvimento embriofetal em rato e coelho foram associados a ganho reduzido do peso corporal observado em animais prenhes. O NOAEL para toxicidade no desenvolvimento embriofetal foi de 30% e 20% da ICD para ratos e coelhos, respectivamente. Em um estudo pré/pós-natal em ratos, redução no peso de nascimento e atraso na maturação sexual em filhotes a 50% da ICD foram considerados secundários às reduções no ganho de peso corporal em ratas prenhes.

Lactação

Resumo do Risco

Não existem dados sobre a presença de DOJOLVI no leite humano, efeitos no bebê lactente ou efeitos na produção do leite. Em estudos em animais, a exposição sistêmica de triheptanoína ou seus metabólitos não foi detectada em filhotes de rato durante o período de lactação (*vide Dados*). Os benefícios da lactação no desenvolvimento e saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica para tratamento com triheptanoína e qualquer possível efeito adverso no bebê

lactente da triheptanoína ou da condição subjacente.

Dados

Foi realizado um estudo pré/pós-natal em níveis de dose de até aproximadamente 2 vezes a dose clínica alvo de 30% da ICD para explorar o possível impacto comportamental em filhotes de rato que são expostos a triheptanoína durante toda a gestação e no pós-natal no leite de rata. Níveis detectáveis de triheptanoína ou metabólitos não puderam ser mensurados no plasma de filhotes de rato que foram amamentados de mães que receberam ração contendo triheptanoína. O leite de rato não foi testado para presença de triheptanoína ou seus metabólitos.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

A segurança e efetividade do DOJOLVI foram estabelecidas em pacientes pediátricos recém-nascidos ou mais velhos.

Uso geriátrico

Estudos clínicos de DOJOLVI não incluíram números suficientes de pacientes com 65 anos e mais de idade para determinar se eles respondem diferentemente de pacientes mais jovens.

Disfunção do Tubo de Gastrostomia:

O desempenho e funcionalidade do dispositivo de gastrostomia podem diminuir ao longo do tempo, dependendo do uso e condições ambientais. Em estudos clínicos, eventos adversos de disfunção no tubo de alimentação por gastrostomia foram relatados em pacientes que receberam triheptanoína. A contribuição da triheptanoína para esses eventos é desconhecida.

Má absorção intestinal em pacientes com insuficiência pancreática

As enzimas pancreáticas hidrolisam a triheptanoína e liberam heptanoato na forma de ácidos graxos de cadeia média no intestino delgado. Enzimas pancreáticas baixas ou ausentes podem resultar em absorção reduzida de heptanoato, subseqüentemente levando à suplementação insuficiente de ácidos graxos de cadeia média. Evite a administração de DOJOLVI em pacientes com insuficiência pancreática.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS INTERAÇÕES

Inibidores da Lipase Pancreática

A triheptanoína é extensamente hidrolisada em heptanoato, um metabólito farmacologicamente ativo, pela lipase pancreática no intestino [vide *Farmacologia Clínica (3)*]. O uso concomitante de DOJOLVI com inibidores da lipase pode reduzir a exposição sistêmica do heptanoato e levar à redução de eficácia. Evite a administração concomitante com inibidores da lipase.

DOJOLVI é administrado após a mistura com o alimento ou bebida. Não há interação com alimento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

O prazo de validade de DOJOLVI é de 36 meses.

Os frascos abertos de DOJOLVI podem ser usados por até 54 dias a 15° - 30°C, mas não após a data de validade indicada no frasco.

Não dosar ou armazenar em recipientes de poliestireno.

O DOJOLVI (triheptanoína) é um líquido límpido, incolor a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia Recomendada

Avalie as necessidades metabólicas do paciente determinando sua ingestão calórica diária (ICD) antes de calcular a dose de DOJOLVI.

Para pacientes em uso de outro produto de triglicerídeo de cadeia média (TCM), descontinue antes da primeira dose de DOJOLVI.

A dose diária alvo recomendada de DOJOLVI é de até 35% do ICD prescrito total do paciente, dividido em pelo menos quatro doses e administrado na hora das refeições ou com lanches.

A fim de atingir a dosagem diária alvo, os pacientes podem necessitar de um aumento na ingestão total de gordura. Todos os pacientes tratados com DOJOLVI devem estar sob os cuidados de um especialista clínico com conhecimento no manejo alimentar adequado relacionado à doença, com base nas recomendações nutricionais atuais.

A população neonatal pode requerer maior ingestão de gordura e, portanto, uma maior quantidade de DOJOLVI. As recomendações nutricionais atuais devem ser consideradas ao administrar a população neonatal.

A dosagem diária total é convertida em um volume de DOJOLVI a ser administrado em mL, usando o seguinte cálculo:

- Valor calórico de DOJOLVI = 8,3 kcal/mL
- Arredonde a dosagem diária total para o número inteiro mais próximo.
- Divida a dosagem diária total em pelo menos quatro doses individuais aproximadamente iguais.

Dose Diária Total (__mL) = ICD do Paciente (kcal) x Dose alvo em % do ICD
8,3 kcal/mL de DOJOLVI

Titulação e Início da Dosagem

Para pacientes que não estão atualmente em uso de um produto a base de TCM

Inicie o DOJOLVI com uma dosagem diária total de aproximadamente 10% da ICD dividida em pelo menos quatro vezes por dia e aumente para a dosagem diária total recomendada de até 35% da ICD ao longo de um período de 2 a 3 semanas.

Para pacientes em mudança de outro produto a base de TCM

Descontinue o uso dos produtos de TCM antes de iniciar o DOJOLVI.

Inicie o DOJOLVI com a última dosagem diária tolerada de TCM dividida em pelo menos quatro vezes ao dia. Aumente a dosagem diária total em aproximadamente 5% da ICD a cada 2 a 3 dias até que a dosagem alvo de até 35% da ICD seja alcançada.

Tolerabilidade

Se um paciente tiver dificuldade em tolerar 1/4 da dose diária total de uma vez, doses menores mais frequentes podem ser consideradas [ver Reações adversas (6.1)].

Monitore a ingestão calórica total dos pacientes durante a titulação da dosagem, especialmente em pacientes com reações adversas gastrointestinais, e ajuste todos os componentes da dieta conforme necessário.

Se um paciente apresentar reações adversas gastrointestinais, considere a redução da dosagem até que os sintomas gastrointestinais desapareçam [ver Reações adversas (6.1)]. Se um paciente não conseguir atingir a dosagem diária alvo de até 35% da ICD durante a titulação da dosagem, mantenha o paciente na dosagem máxima tolerada.

Instruções de Preparação e Administração

Administre DOJOLVI misturado com alimentos semissólidos ou líquidos por via oral ou enteral por meio de um tubo de alimentação de silicone ou poliuretano. Não administre DOJOLVI sozinho para evitar distúrbios gastrointestinais.

Prepare ou administre DOJOLVI usando recipientes, seringas dosadoras ou copos medidores feitos de materiais compatíveis como aço inoxidável, vidro, polietileno de alta densidade (HDPE), polipropileno, polietileno de baixa densidade, poliuretano e silicone.

DOJOLVI não é compatível com certos plásticos. Não prepare ou administre DOJOLVI usando recipientes, seringas dosadoras ou copos medidores feitos de poliestireno ou plástico de cloreto de polivinila (PVC).

Monitore regularmente os recipientes, componentes de dosagem ou utensílios que estão em contato com o DOJOLVI para garantir seu bom funcionamento e integridade.

Preparação e Administração Oral

- Use uma seringa para uso oral ou copo medidor feito de materiais compatíveis conforme listado acima para retirar o volume prescrito de DOJOLVI do frasco.
- O DOJOLVI pode ser misturado nos seguintes alimentos e líquidos semissólidos:

- iogurte sem gordura natural ou adoçado artificialmente
 - leite sem gordura, fórmula ou queijo cottage
 - cereal integral quente
 - pudim com baixo teor de carboidrato sem gordura, smoothies, purê de maçã, comida para bebês, etc.
- Adicione a quantidade prescrita de DOJOLVI a uma tigela, copo ou recipiente limpo, feito de materiais compatíveis conforme listado acima, contendo uma quantidade adequada de alimento semissólido ou líquido levando em consideração a idade, tamanho e consumo médio de paciente, de forma a garantir a administração da dose completa.
 - Misture o DOJOLVI completamente com a comida ou líquido.
 - A mistura pode ser armazenada por até 24 horas sob refrigeração.

Preparação e Administração por Tubo de Alimentação

O DOJOLVI pode ser administrado por meio de tubos de alimentação oral ou enteral feitos de silicone ou poliuretano. Não use tubos de alimentação feitos de policloreto de vinila (PVC). O desempenho e a funcionalidade do dispositivo de alimentação podem degradar com o tempo, dependendo do uso e das condições ambientais. Monitore regularmente o tubo de alimentação para garantir sua integridade e funcionamento adequado [ver Advertências e Precauções (5.1)].

Instruções de Preparação e Administração

- Use uma seringa para uso oral ou copo medidor feito de materiais compatíveis conforme listado acima para retirar o volume prescrito de DOJOLVI do frasco.
- Adicione a quantidade prescrita de DOJOLVI a uma tigela, copo ou recipiente limpo, feito de materiais compatíveis conforme listado acima, contendo uma quantidade de fórmula que leve em consideração a idade, tamanho e consumo médio do paciente, de forma a garantir administração da dose completa.
- Misture o DOJOLVI completamente na fórmula.
- Retire toda a quantidade da mistura da fórmula com o DOJOLVI para uma seringa com ponta deslizante.
- Remova o ar residual da seringa e conecte a seringa diretamente na porta de alimentação do tubo de alimentação.
- Empurre o conteúdo da seringa para a porta de alimentação do tubo de alimentação usando pressão constante até esvaziar.
- Lave os tubos de alimentação com 5 mL a 30 mL de água. O volume de enxágue deve ser modificado com base nas necessidades específicas do paciente e em casos de restrição de fluidos.
- Descarte qualquer porção não utilizada da mistura da fórmula com o DOJOLVI. Não guarde para uso posterior.
- Administre DOJOLVI ao longo de 15 a 20 minutos para pacientes recebendo alimentação enteral. Para pacientes que recebem alimentação contínua, administre DOJOLVI ao longo de 30 a 60 minutos, alternando com a fórmula sozinha.

Doses Perdidas

Se uma dose for esquecida, tome a próxima dose o mais rápido possível, tomando as doses subsequentes em intervalos de 3 a 4 horas. Pule a dose esquecida se não for possível tomar todas as quatro doses em um dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em Estudos Clínicos

Uma vez que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos com um determinado medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas observadas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

A população de segurança incluiu 79 pacientes com LC-FAOD expostos ao DOJOLVI em dois estudos: um estudo aberto de 78 semanas de DOJOLVI em 29 pacientes (Estudo 1; NCT01886378) seguido por um estudo de extensão aberta (Estudo 2; NCT02214160). Vinte e quatro pacientes do Estudo 1 continuaram no Estudo 2. Os pacientes variaram de 4 meses a 63 anos de idade e a população era 52% do sexo masculino. Dos 79 pacientes, 87% eram brancos, 5% eram negros ou afro-americanos, 4% eram asiáticos e 4% declararam "outra" etnia. A dosagem diária de DOJOLVI variou entre 12% e 41% da ICD (o que corresponde a 0,7 g/kg/dia a 6,0 g/kg/dia para pacientes pediátricos e 0,5 g/kg/dia a 1,3 g/kg/dia para pacientes adultos, respectivamente) por uma duração média de 23 meses.

As reações adversas mais comuns ao DOJOLVI relatadas na população de segurança agrupada do Estudo 1 e do Estudo 2 foram relacionadas ao trato gastrointestinal (GI) e incluíram dor abdominal (desconforto abdominal, dor abdominal, distensão abdominal, dor abdominal superior, dor gastrointestinal) [60%], diarreia [44%], vômitos [44%] e náuseas [14%].

Reações Adversas Gastrointestinais (GI)

No Estudo 1 e no Estudo 2, o tempo mediano para o início da primeira ocorrência de uma reação adversa GI foi de 7,3 semanas. As reações adversas GI levaram a reduções da dose em 35% e 12% dos pacientes no Estudo 1 e no Estudo 2, respectivamente.

No Estudo 3 (NCT01379625), um estudo controlado randomizado duplo-cego de 4 meses, as reações adversas comumente relatadas com triheptanoína foram semelhantes às relatadas nos Estudos 1 e 2.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, não foi relatado nenhum caso de superdosagem.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3964.0003

Registrado e Importado por:

Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.

Rua Josefina 200. 1o. andar., cj.115. Vila Progresso.

Guarulhos - São Paulo
CEP.:07093-080
CNPJ: 27.724.245/0001-18

Produzido por:

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Strasse 5
82515 Wolfratshausen
Alemanha

ou

Patheon Inc.
111 Consumers Drive, Whitby, Ontário
Canadá

Serviço de Atendimento ao Cliente

Telefone: 0800 770 44 81

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
04/09/2025	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	06/08/2025	1012451/25-9	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	06/08/2025	Dizeres legais	VP/VPS	500 ML + COP + SER DOS + ADAPT 500 ML + COP + ADAPT 500 ML + SER DOS + ADAPT 500 ML + 2 SER DOS + ADAPT
24/04/2023	0403890/23-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	04/10/2022	4778645/22-1	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	17/04/2023	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP/VPS	500 ML + COP + SER DOS + ADAPT 500 ML + SER DOS + ADAPT 500 ML + 2 SER DOS + ADAPT
28/06/2022	4353118/22-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula	10/12/2019	3410919/19-6	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	25/03/2019	Submissão Inicial	VP/VPS	500 ML + COP + SER DOS + ADAPT 500 ML + SER DOS + ADAPT 500 ML + 2 SER DOS + ADAPT