

bussulfano

Accord Farmacêutica Ltda.

Solução para diluição para infusão

60 mg/10ml

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

bussulfano

Medicamento Genérico – Lei nº. 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição para infusão em embalagem contendo 1 frasco-ampola de 10 mL de solução com 60 mg de bussulfano.

SOMENTE PARA USO INTRAVENOSO USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução para diluição contém:

bussulfano.....6 mg

Excipientes: macrogol, dimetilcetamida.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O bussulfano, seguido de ciclofosfamida (BuCy2), é destinado como tratamento condicionante antes do transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH), em pacientes adultos, sempre que a combinação seja considerada a melhor opção disponível.

O bussulfano seguido de ciclofosfamida (BuCy4) ou melfalano (BuMel), é destinado como tratamento condicionante antes do transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas em pacientes pediátricos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Todos os resultados dos ensaios clínicos de bussulfano realizados em adultos e crianças demonstram a segurança e eficácia do medicamento. Os parâmetros farmacológicos dos estudos OMC-BUS-3, OMC-BUS-4 e F60002 IN 101 G0 encontram-se descritos a seguir.

No estudo OMC-BUS-3 foram utilizados 42 pacientes com a faixa etária entre 18 a 60 anos de idade e no estudo OMC-BUS- 4 foram utilizados 62 pacientes com a faixa etária entre 20 a 63 anos de idade. No estudo F60002 IN 101 G0 foram utilizados 55 pacientes com a faixa etária entre 7 a 15 anos de idade (autólogo) e entre 3 a 17 anos de idade (alogênico).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Sulfonatos de alquilo, código ATC: L01AB01.

Bussulfano é um agente citotóxico potente e um agente alquilante bifuncional. Em meio aquoso, a liberação dos grupos metanosulfonatos produzem íons de carbono que podem alquilar o DNA, o que é um importante mecanismo biológico para o seu efeito citotóxico.

Bussulfano em combinação com ciclofosfamida

Ensaio clínico em adultos:

A documentação sobre a segurança e a eficácia do bussulfano em combinação com a ciclofosfamida no regime BuCy2, antes do TCPH convencional alogênico e/ou autólogo, deriva de dois ensaios clínicos (OMC-BUS-4 e OMC-BUS-3).

Foram realizados dois estudos prospectivos de fase II não controlados, em pacientes com doenças do sistema hematológico, a maioria dos quais, em estado avançado.

As doenças incluídas foram a leucemia aguda após a primeira remissão, no primeiro relapso ou relapsos subsequentes, na primeira remissão (alto risco), ou insucessos de indução; leucemia mielóide crônica em fase crônica ou avançada; doença de Hodgkin refratária primária ou recidiva resistente ou linfoma não-Hodgkin, e doença mielodisplástica.

Os pacientes receberam doses de 0,8 mg/kg de bussulfano de 6 em 6 horas, por infusão, num total de 16 doses, seguidas de 60 mg/kg de ciclofosfamida, uma vez por dia, durante dois dias (regime BuCy2). Nestes estudos, os parâmetros de eficácia primária foram a mieloablação, o enxerto, a recidiva e a sobrevivência.

Em ambos os estudos, todos os pacientes foram tratados com um regime de dose de bussulfano de 16/16. Não houve pacientes em que o tratamento foi descontinuado devido a reações adversas relacionadas com o bussulfano.

Todos os pacientes apresentaram uma profunda mielosupressão. O tempo para a contagem de neutrófilos absoluta (CNA) superior a $0,5 \times 10^9/L$ foi de 21 dias (variação 9-29 dias) nos pacientes alogênicos (OMC-BUS 4), e 10 dias (variação 8-19 dias) nos pacientes autólogos (OMC-BUS 3). Todos os pacientes avaliados foram transplantados. Não houve rejeição primária, nem secundária ao transplante. A mortalidade geral e mortalidade na não-recidiva mais de 100 pós-transplante foi de 13% (8/61) e de 10% (6/61) nos pacientes alotransplantados, respectivamente. Durante o mesmo período não se registraram mortes nos receptores autólogos.

Ensaios clínicos em pacientes pediátricos:

A documentação sobre a segurança e a eficácia do bussulfano em combinação com a ciclofosfamida no regime BuCy4 ou com melfalano no regime BuMel, antes do TCPH convencional alogênico e/ou autólogo, deriva do ensaio clínico F60002 IN 101 G0.

Os pacientes receberam a dosagem mencionada na seção Posologia e modo de administração.

Todos os pacientes apresentaram uma profunda mielosupressão. O tempo para a contagem de neutrófilos absoluta (CNA) superior a $0,5 \times 10^9/L$ foi de 21 dias (variação 12-47 dias) nos pacientes alogênicos, e 11 dias (variação 10-15 dias) nos pacientes autólogos. Todas as crianças avaliadas foram transplantadas. Não houve rejeição primária e nem secundária ao transplante; 93% dos pacientes alogênicos mostraram quimerismo completo. Não ocorreu morte relacionada com o regime durante os primeiros 100 dias após o transplante, nem até um ano após o transplante.

Propriedades farmacocinéticas

Foi estudada a farmacocinética do bussulfano. A informação apresentada sobre o metabolismo e a eliminação baseiam-se no bussulfano oral.

Farmacocinética em adultos:

Absorção

A farmacocinética do bussulfano concentrado para solução para infusão foi estudada em 124 pacientes avaliáveis, após infusão intravenosa de 2 horas, num total de 16 doses, durante quatro dias. Obtém-se uma disponibilidade completa e imediata da dose, após a infusão intravenosa de bussulfano. Observou-se uma exposição do sangue similar ao comparar as concentrações plasmáticas em pacientes que receberam bussulfano oral e intravenoso, nas doses de 1 mg/kg e 0,8 mg/kg, respectivamente. Através de uma análise farmacocinética de população realizada em 102 pacientes, demonstrou-se existir uma baixa variabilidade inter (CV=21%) e intra (CV=12%) pacientes relativamente à exposição ao bussulfano.

Distribuição

O volume terminal de distribuição V_z variou entre 0,62 e 0,85 L/kg. As concentrações de bussulfano no líquido cerebrospinal são comparáveis às do plasma, embora estas concentrações de bussulfano sejam provavelmente insuficientes para a atividade antineoplásica. A ligação reversível às proteínas plasmáticas foi cerca de 7%, ao passo que a ligação irreversível, principalmente à albumina, foi cerca de 32%.

Metabolismo

O bussulfano é metabolizado principalmente por conjugação com a glutatona (espontânea e mediada pela glutatona-S-transferase). O conjugado de glutatona é então metabolizado no fígado, por oxidação. Não há comprovação de que algum dos metabólitos contribua significativamente para a eficácia ou para a sua toxicidade.

Eliminação

A depuração total no plasma variou entre 2,25 – 2,74 mL/min/kg. A meia-vida variou de 2,8 a 3,9 horas. Aproximadamente 30% da dose administrada é excretada na urina, durante 48 horas, com 1% de fármaco sob a forma inalterada. A ligação irreversível às proteínas plasmáticas pode explicar a sua incompleta recuperação. Não está excluída a contribuição de metabólitos de longa duração. A eliminação fecal é insignificante.

Linearidade farmacocinética

Demonstrou-se um aumento proporcional da dose de exposição ao bussulfano após a administração intravenosa de bussulfano até 1 mg/kg.

Em comparação com o regime de quatro vezes ao dia, o regime de uma vez por dia é caracterizado por um pico de concentração mais elevado, sem acúmulo de fármaco e por um período de “lavagem” (sem concentração de bussulfano circulante) entre administrações consecutivas. A revisão da literatura permite uma comparação de séries farmacocinéticas realizadas, quer dentro do mesmo estudo quer entre estudos, e demonstrou parâmetros farmacocinéticos, inalterados independentemente da dosagem ou do esquema de administração. Parece que a dose intravenosa recomendada de bussulfano, administrada como uma infusão individual (3,2 mg/kg) ou dividida por 4 infusões (0,8 mg/kg), forneceu exposições plasmáticas diárias equivalentes com variabilidade semelhante inter e intra pacientes. Como resultado, o controle pela AUC do bussulfano intravenoso dentro da janela terapêutica não é modificado, tendo mostrado um desempenho de segmentação semelhante entre os dois esquemas.

Relações farmacodinâmicas / farmacocinéticas

A literatura sobre bussulfano, sugere uma janela terapêutica entre 900 e 1500 $\mu\text{Mol/L}\cdot\text{minuto}$ para a AUC (área sob a curva). Durante os ensaios clínicos com o bussulfano concentrado para solução para infusão administrado a 0,80 mg/kg quatro vezes ao dia, 90% das AUCs dos pacientes permaneceram inferiores ao limite superior de AUC (1500 $\mu\text{Mol/L}\cdot\text{minuto}$) e pelo menos 80% ficaram dentro da janela terapêutica alvo (900-1500 $\mu\text{Mol/L}\cdot\text{minuto}$).

Populações especiais

Não foram avaliados os efeitos da disfunção renal sobre a disponibilidade do bussulfano concentrado para solução para infusão. Não foram avaliados os efeitos da disfunção hepática sobre a disponibilidade do bussulfano concentrado para solução para infusão. Contudo, o risco de toxicidade hepática poderá estar aumentado nesta população. Nos dados disponíveis sobre a administração de bussulfano em pacientes com mais de 60 anos, não se evidenciou nenhum efeito da idade na depuração do bussulfano.

Farmacocinética em pacientes pediátricos:

Foi estabelecida uma variação contínua da depuração oscilando de 2,49 a 3,92 mL/minuto/kg em crianças de < 6 meses até aos 17 anos de idade. A meia-vida oscilou entre 2,26 e 2,52 horas. A variabilidade inter e intra-pacientes, à exposição plasmática foi menor que 20% e menor que 10%, respectivamente.

A análise farmacocinética na população pediátrica foi realizada com 205 crianças, distribuídas conforme o peso corporal (3,5 a 62,5Kg), características biológicas e doenças (malignas e não-malignas), portanto representativa da grande heterogeneidade das crianças submetidas a TCPH. Mais do que a área de superfície corporal ou a idade, este estudo demonstrou que o peso corporal foi a covariável predominante para explicar a variabilidade farmacocinética do bussulfano em crianças.

A posologia recomendada para crianças, permitiu que mais de 70% até 90% das crianças ≥ 9 kg atingissem a janela terapêutica (900-1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). No entanto, foi observada maior variabilidade em crianças com menos de 9 kg levando a que 60% das crianças atingissem a janela terapêutica (900- 1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{minuto}$). Para os 40% de crianças < 9 kg, fora da janela terapêutica, a AUC foi distribuída uniformemente tanto abaixo como acima dos limites da janela; ou seja, 20% cada < 900 e > 1500 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{min}$ após 1 mg/kg. Devido a isto, para crianças < 9 kg a monitorização terapêutica para acompanhamento das concentrações plasmáticas do bussulfano com ajuste de dose quando necessário, pode melhorar a eficácia e segurança, especialmente em crianças muito pequenas e recém-nascidos

Relações farmacodinâmicas / farmacocinéticas

O sucesso do enxerto, alcançado em todos os pacientes durante os ensaios de fase II, sugere a adequabilidade das AUCs alvo. A ocorrência de DHVO (doença hepática veno-oclusiva) não foi relacionada com a superexposição. A relação farmacodinâmica / farmacocinética foi observada entre estomatites e AUCs de pacientes autólogos e entre o aumento de bilirrubina e AUCs em análises combinadas de pacientes autólogos e alogênicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;

Gravidez**GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

Bussulfano é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez.

Este medicamento não deve ser prescrito para mulheres grávidas. Ele provoca anomalias fetais, sendo o risco ao feto maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

A prescrição deste medicamento para mulheres com potencial de engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico.

O uso deste medicamento no período da lactação é contraindicado pelo risco de reações adversas ao lactente. Caso não exista outra alternativa de tratamento, o aleitamento materno ou a doação de leite humano deverão ser interrompidos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As consequências do tratamento com bussulfano, na dose e esquema posológico recomendado, causam mielosupressão profunda, atingindo todos os pacientes. Pode ocorrer granulocitopenia, trombocitopenia e anemias graves, ou quaisquer combinações entre estas. As contagens de células sanguíneas totais de rotina, incluindo as contagens diferenciadas dos glóbulos brancos e plaquetas devem ser monitorizadas durante o tratamento e até a recuperação.

Este medicamento deve ser usado exclusivamente por via intravenosa.

O uso profilático ou empírico de antifécciosos (bacterianos, fúngicos ou virais) deve ser levado em conta na prevenção e tratamento de infecções durante o período neutropênico. A administração de plaquetas e de glóbulos, assim como o uso de fatores de crescimento tais como G-CSF, podem ser utilizados, se indicados pelo médico.

Em adultos, ocorreram valores de contagem absoluta de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$, em média 4 dias após o transplante, em 100% dos pacientes e a recuperação ocorreu em média nos 10º e 13º dias seguintes ao transplante autólogo e alogênico, respectivamente (período neutropênico médio de 6 e 9 dias respectivamente). Registrou-se trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/L$ ou requerendo transfusão de plaquetas), numa média de 5-6 dias, em 98% dos pacientes. Ocorreu anemia (hemoglobina $< 8,0$ g/dL) em 69% dos pacientes.

Em pacientes pediátricos, ocorreram valores de contagem absoluta de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$, em média 3 dias após o transplante, em 100% dos pacientes e a recuperação ocorreu em média nos 5º e 18,5º dias seguintes ao transplante autólogo e alogênico, respectivamente. Em crianças, a trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/L$ ou necessidade de transfusão de plaquetas) ocorreu em 100% dos pacientes. A anemia (hemoglobina $< 8,0$ g/dL) ocorreu em 100% dos pacientes. Em crianças com < 9 kg, pode-se justificar monitorização terapêutica, caso a caso, em particular em crianças extremamente pequenas ou recém-nascidos (vide CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

As células da anemia de Fanconi têm hipersensibilidade a agentes cruzados. A experiência clínica no uso de bussulfano como componente de um regime condicionador antes do TCPH em crianças com anemia de Fanconi é limitada. Assim, bussulfano deve ser utilizado com precaução neste tipo de pacientes.

O bussulfano, não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática. Como já descrito o bussulfano é principalmente metabolizado pelo fígado, e assim deverá ter-se precaução quando o bussulfano for usado em pacientes com história de insuficiência hepática, principalmente nos que apresentarem insuficiência grave. Ao tratar este tipo de pacientes, recomenda-se a monitorização regular das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina séricas, nos 28 dias após o transplante, para a detecção precoce de hepatotoxicidade.

A doença hepática veno-oclusiva é uma das principais complicações que pode ocorrer durante o tratamento com bussulfano. Podem apresentar um risco superior, os pacientes que anteriormente receberam tratamento de radiação, com 3 ou mais ciclos de quimioterapia, ou que já tenham recebido um transplante de células progenitoras (vide REAÇÕES ADVERSAS).

Deve ter-se precaução ao usar paracetamol antes (menos de 72 horas) ou simultaneamente com a administração de bussulfano devido a um possível decréscimo no metabolismo do bussulfano (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Tal como documentado nos estudos clínicos, nenhum paciente tratado evidenciou tamponamento cardíaco, nem qualquer outro tipo de toxicidade cardíaca específica, relacionada com o bussulfano, contudo a função cardíaca deverá ser monitorizada regularmente em pacientes a receber o bussulfano (vide REAÇÕES ADVERSAS).

Nos estudos com bussulfano, foi referida a ocorrência de síndrome de dificuldade respiratória grave, com consequente parada respiratória, associada com fibrose pulmonar intersticial, em um paciente que faleceu, embora a etiologia não tenha sido claramente identificada. Além disso, o bussulfano pode induzir toxicidade pulmonar, a qual pode ser aditiva aos efeitos produzidos por outros agentes citotóxicos. Portanto, deverá levar-se em consideração este parâmetro pulmonar em pacientes com história anterior de radiação pulmonar ou mediastínica (vide REAÇÕES ADVERSAS). Durante o tratamento com bussulfano a função renal deverá ser periodicamente monitorizada (vide REAÇÕES ADVERSAS).

Registraram-se episódios convulsivos em tratamentos com doses elevadas de bussulfano. Deve-se ter cuidado quando se administra a dose recomendada de bussulfano a pacientes com antecedentes de convulsões. Os pacientes deverão fazer profilaxia anticonvulsivante adequada. Em estudos com pacientes adultos e pediátricos, os dados com bussulfano foram obtidos com a administração concomitante de fenitoína ou de benzodiazepínicos para profilaxia de episódios convulsivos. O efeito destes agentes anticonvulsivantes sobre a farmacocinética do bussulfano foi avaliado em um estudo de fase II (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Deve ser explicado ao paciente o risco aumentado de uma doença maligna secundária. Com base em dados obtidos em humanos, o bussulfano foi classificado pela Agência Internacional para a Pesquisa do Câncer (IARC) como carcinogênico humano. A Organização Mundial da Saúde concluiu que existe uma relação causal entre a exposição ao bussulfano e o câncer. Pacientes leucêmicos tratados com bussulfano desenvolveram anomalias citológicas muito diferentes, e alguns desenvolveram carcinomas. Acredita-se que o bussulfano seja leucogênico.

Fertilidade: o bussulfano pode danificar a fertilidade. Portanto, os homens tratados com bussulfano são aconselhados a não conceberem filhos durante o tratamento e até 6 meses após o mesmo; e a aconselharem-se sobre a criopreservação de esperma antes do tratamento, dada a possibilidade de infertilidade irreversível, durante o tratamento com bussulfano. Em pacientes pré-menopáusicas ocorrem usualmente supressão ovariana e amenorréia com sintomas menopáusicos. Nas meninas pré-adolescentes, o tratamento com bussulfano impede o início da puberdade, devido a insuficiência ovariana. Em pacientes do sexo masculino foram referidas impotência, esterilidade, azoospermia e atrofia testicular. O diluente dimetilacetamida (DMA) também pode danificar a fertilidade. O DMA diminui a fertilidade em fêmeas e machos roedores.

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica após transplante de células hematopoiéticas (TCH), incluindo casos fatais, em regimes de condicionamento em doses elevadas em que o bussulfano foi administrado em combinação com outro tratamento condicionante.

Gravidez

O transplante de células progenitoras hematopoiéticas está contraindicado na mulher grávida; portanto o bussulfano está contra-indicado durante a gravidez. O bussulfano causou mortalidade embriofetal e malformações, em estudos pré-clínicos (vide DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA).

Não existem estudos adequados e bem controlados, tanto em relação ao bussulfano, como em relação ao solvente DMA, em mulheres grávidas. Foram referidos alguns casos de anomalias congênitas com doses orais baixas de bussulfano, não necessariamente atribuíveis ao fármaco, e a exposição no terceiro trimestre pode estar associada à alteração do crescimento intra-uterino.

Mulheres em idade fértil, deverão usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e até 6 (seis) meses após o mesmo.

Bussulfano é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez.

Este medicamento não deve ser prescrito para mulheres grávidas. Ele provoca anomalias fetais, sendo o risco ao feto maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

A prescrição deste medicamento para mulheres com potencial de engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico.

Lactação

Não se tem conhecimento se o bussulfano e DMA são excretados no leite humano. Devido ao potencial de tumorigenicidade mostrados para bussulfano em estudos com humanos e animais, o aleitamento materno deve ser descontinuado no início do tratamento.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento, 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.

Fertilidade

Bussulfano e DMA podem afetar a fertilidade em homens ou mulheres. Portanto, os homens tratados com bussulfano são aconselhados a não conceberem filhos durante o tratamento e até 6 meses após o mesmo; e aconselharem-se sobre a criopreservação de esperma antes do tratamento, dada a possibilidade de infertilidade irreversível, durante o tratamento com bussulfano (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Efeitos Sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

Bussulfano não tem efeito relevante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar a interação medicamentosa entre o bussulfano solução para diluição para infusão e o itraconazol ou metronidazol. Foram publicados estudos, em adultos, que descrevem que a administração de itraconazol a pacientes que recebem doses elevadas de bussulfano pode resultar numa diminuição da depuração do bussulfano.

Adicionalmente, existem relatos de casos publicados de aumento dos níveis plasmáticos de bussulfano após a administração de metronidazol. Os pacientes que são tratados simultaneamente com bussulfano e itraconazol ou metronidazol devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais de toxicidade do bussulfano.

Não foram observadas interações quando o bussulfano foi combinado com fluconazol (agente antifúngico).

Estudos publicados, em adultos, descrevem que a cetobemidona (analgésico) pode ser associada a níveis plasmáticos elevados de bussulfano. Portanto recomenda-se especial cuidado ao associar estes dois fármacos.

Em adultos, relativamente ao regime BuCy2 (**bussulfano/ciclofosfamida**) está referido que o intervalo de tempo entre a última administração oral de bussulfano e a primeira administração de ciclofosfamida pode influenciar o desenvolvimento de toxicidades. Observou-se uma redução na incidência de Doença Hepática Veno-Oclusiva (DHVO) e de outras formas de toxicidade relacionadas com o regime, em pacientes em que o tempo de espera entre a última dose de bussulfano e a primeira dose de ciclofosfamida foi > 24 horas.

Em pacientes pediátricos, para o regime BuMel (**bussulfano/melfalano**) foi referido que a administração de melfalano antes de 24 horas após a última administração oral de bussulfano pode influenciar o desenvolvimento de toxicidades.

Está descrito que o paracetamol reduz os níveis de glutathione no sangue e nos tecidos, e por isso pode reduzir a depuração do bussulfano, quando usado em combinação. (vide seção ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Procedeu-se à administração de fenitoína ou benzodiazepínicos, para profilaxia das convulsões, em todos os pacientes dos ensaios clínicos conduzidos com o bussulfano solução para diluição para infusão. Foi relatado que a administração sistêmica concomitante de fenitoína, a pacientes a receber doses elevadas de bussulfano, aumentou a depuração do bussulfano, devido à indução da glutathione-S-transferase. Contudo, este fato não foi evidenciado nos dados IV (solução injetável) (vide seção ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Não foram referidas interações quando os benzodiazepínicos, tais como o diazepam, clonazepam ou lorazepam, foram utilizados para impedir as convulsões provocadas por doses elevadas de bussulfano.

Não se observou qualquer interação quando o bussulfano foi utilizado em combinação com os gástricantes antagonistas dos receptores 5-HT₃, tais como o ondansetrona ou o granisetrona (agonistas seletivos) (vide seção ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Não há evidência de um efeito de indução de fenitoína nos dados relacionados ao bussulfano. Um estudo clínico fase II foi realizado para avaliar a influência do tratamento profilático da convulsão sobre a farmacocinética do bussulfano

intravenoso. Neste estudo, 24 pacientes adultos receberam clonazepam (0,025 – 0,03 mg/kg/dia) como anticonvulsivantes e os dados farmacocinéticos destes pacientes foram comparados com aqueles coletados em pacientes tratados com fenitoína. A análise dos dados através de um método de farmacocinética da população indicou não haver diferenças na depuração do bussulfano intravenoso na terapia com clonazepam e fenitoína, portanto exposições plasmáticas semelhantes de bussulfano foram alcançados independentemente do tipo de profilaxia das crises convulsivas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O bussulfano deve ser armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C), em sua embalagem original. Este produto tem validade de 24 meses após a data de fabricação.

Solução diluída: Foi demonstrada a estabilidade física e química após diluição em solução injetável de glicose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), para 4 horas (tempo de infusão previsto) após diluição, quando conservado a 20 °C a 25 °C ou 12 horas após diluição, quando conservado entre 2 e 8 °C, seguido de 3 horas de conservação a 20 °C a 25 °C (tempo de infusão incluído). Não congelar a solução diluída.

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.

Aspecto físico

Bussulfano é uma solução límpida e incolor em um frasco-ampola de vidro transparente. Quando examinado em condições adequadas de visibilidade, deve estar praticamente livre de partículas estranhas.

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 bussulfano deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa, após a diluição apropriada.

A administração de bussulfano deverá ser supervisionada por um médico com experiência no tratamento condicionante realizado antes do transplante de células progenitoras hematopoiéticas. Vide modo de usar e manuseio após o uso.

O bussulfano é administrado antes do transplante convencional de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH).

Posologia

Bussulfano em combinação com ciclofosfamida ou melfalano

Em adultos

A dose recomendada e o esquema de administração é o descrito a seguir:

- 0,8 mg/kg de peso corporal de bussulfano, numa infusão de 2 horas, de 6 em 6 horas, durante 4 dias consecutivos, num total de 16 doses;

- seguido de ciclofosfamida a 60 mg/kg/dia mais de 2 dias iniciada pelo menos 24 horas após a 16ª dose de bussulfano (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Posologia em recém-nascidos, crianças e adolescentes (0 aos 17 anos):

A dose recomendada de bussulfano é a seguinte:

Peso corporal (Kg)	Dose de bussulfano (mg/Kg)
< 9	1,0
9 a <16	1,2
16 a 23	1,1
> 23 a 34	0,95
> 34	0,8

Seguida de:

- 4 ciclos de 50 mg/kg de peso corporal (PC) ciclofosfamida (BuCy4) ou;

- por uma administração de 140 mg/m² de melfalano (BuMel), iniciada pelo menos 24 horas após a 16ª dose de bussulfano (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

O bussulfano é administrado na forma de infusão de 2 horas, de 6 em 6 horas, durante 4 dias consecutivos para um total de 16 doses antes da ciclofosfamida ou do melfalano e do transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH).

Administração

O bussulfano deve ser diluído antes da administração (vide modo de usar). Deverá obter-se uma concentração final de aproximadamente 0,5 mg/mL de bussulfano. O bussulfano deve ser administrado por infusão intravenosa através de cateter venoso central. Bussulfano não deve ser administrado por injeção intravenosa rápida, em *bolus* ou periférica.

Todos os pacientes devem ser pré-medicados com fármacos anticonvulsivantes para evitar as convulsões relacionadas com o uso de doses elevadas de bussulfano. Recomenda-se a administração de anticonvulsivantes, 12 horas antes de bussulfano e até 24 horas após a última dose de bussulfano.

Em estudos com pacientes adultos e pediátricos, todos receberam tanto fenitoína como benzodiazepínicos como tratamento profilático de episódios convulsivos (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)

Os antieméticos devem ser administrados antes da primeira dose de bussulfano e continuados durante a sua administração, segundo um esquema pré-determinado, de acordo com a prática local.

USO EM IDOSOS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes obesos adultos.

Em pacientes obesos, deve ser considerada a posologia baseada no peso corporal ideal ajustado (PCIA). O peso corporal ideal (PCI) é calculado do seguinte modo:

PCI no homem (kg) = 50 + 0,91 x (altura em cm – 152);

PCI na mulher (kg) = 45 + 0,91 x (altura em cm – 152).

O peso corporal ideal ajustado (PCIA) deve ser calculado como se segue:

PCIA = PCI + 0,25X (peso corporal real – PCI).

Em pacientes pediátricos

O bussulfano não é recomendado para crianças obesas e adolescentes com índice de massa corporal peso (Kg)/Altura (m²) > 30 Kg/m² até estarem disponíveis dados adicionais.

Insuficiência renal e hepática.

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal, contudo, visto que o bussulfano é moderadamente excretado pela urina, não se recomenda alteração da posologia nestes pacientes (vide REAÇÕES ADVERSAS e PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática. Recomenda-se precaução, particularmente nos pacientes, com insuficiência hepática grave (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes idosos:

Pacientes com mais de 50 anos de idade (n=23) foram tratados com sucesso com bussulfano sem ajuste na dose. Contudo, para uma utilização segura do bussulfano em pacientes com mais de 60 anos está disponível apenas informação limitada. Deve-se usar a mesma dose (ver seção PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS) para idosos e para adultos (< 50 anos de idade).

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS

O bussulfano é mutagênico e clastogênico. O bussulfano foi mutagênico na *Salmonella typhimurium*, na *Drosophila melanogaster* e barley. O bussulfano induziu aberrações cromossômicas *in vitro* (células humanas e de roedores) e *in vivo* (humanos e roedores). Observaram-se várias aberrações cromossômicas em células de pacientes que receberam bussulfano oral.

O bussulfano pertence a uma classe de substâncias que são potencialmente carcinogênicas, com base no seu mecanismo de ação. Com base em dados obtidos com humanos, o bussulfano foi classificado pelo IARC (Agência Internacional para Pesquisas do Câncer) como carcinogênico humano. A Organização Mundial da Saúde (WHO) concluiu que existe uma relação causal entre a exposição ao bussulfano e ao câncer. Os dados disponíveis em animais apóiam o potencial carcinogênico do bussulfano. A administração intravenosa de bussulfano, a ratos, aumentou significativamente a incidência de tumores de ovários e tímicos.

O bussulfano é teratogênico em ratos e coelhos. As malformações e anomalias incluíram alterações significativas do sistema musculoesquelético, aumento de peso corporal e do tamanho. Em ratos fêmeas grávidas, o bussulfano provocou esterilidade na descendência feminina e masculina, devido a ausência de células germinais nos testículos e nos ovários. O bussulfano provocou depleção de oócitos em ratos fêmeas e induziu esterilidade em ratos machos e no hamster. Doses repetidas do diluente DMA produziram sintomas de toxicidade hepática, sendo o primeiro, o aumento de enzimas séricas, seguido de alterações histopatológicas nos hepatócitos. Doses mais elevadas podem provocar necrose hepática e podem observar-se alterações hepáticas, após exposição a doses únicas elevadas.

O DMA é teratogênico em ratos. A administração de doses de 400 mg/kg/dia de DMA, durante a organogênese, causou significativas anomalias do desenvolvimento. As malformações incluíram graves anomalias cardíacas e/ou dos vasos de grande calibre: arteriose do tronco comum e sem arteriose dos canais arteriais, coarctação do tronco pulmonar e das artérias pulmonares, deficiências intraventriculares cardíacas. Outras anomalias frequentes incluem fenda palatina, anasarca e anomalias esqueléticas das vértebras e costelas. O DMA reduz a fertilidade em roedores machos e fêmeas. Uma dose única s.c. de 2,2 g/kg, administrada ao 4º dia de gestação, interrompeu a gravidez em 100% dos hamster testados. A administração de uma dose diária de DMA de 450 mg/kg, a ratos, durante nove dias, causou espermatogênese inativa.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Armazenar o medicamento em geladeira (2º a 8 ºC).

Os procedimentos para o correto manuseio e eliminação dos fármacos anticancerígenos devem ser levados em consideração.

Todos os procedimentos requerem uma estrita adesão a técnicas assépticas, usando de preferência uma cobertura de segurança de fluxo laminar vertical.

Assim como com outros produtos citotóxicos, deve-se ter cuidado no manuseamento e na preparação da solução de bussulfano:

- Recomenda-se o uso de luvas e de vestuário protetor.
- Se o bussulfano ou a solução de bussulfano diluída entrar em contato com a pele ou mucosa, lavar cuidadosa e imediatamente com água abundante.

Qualquer contato com a pele ou mucosa deve ser rigorosamente evitado. Qualquer superfície exposta deve ser completamente limpa e as mãos e face lavadas.

Cálculo da quantidade de Bussulfano a ser diluída e de diluente a ser usado:

O bussulfano deve ser diluído, antes de usar, com solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção ou solução de glicose para injeção a 5%. A quantidade de diluente deve ser 10 vezes o volume de bussulfano, assegurando que a concentração final de bussulfano permaneça aproximadamente 0,5 mg/mL.

Por exemplo:

A quantidade de bussulfano e de diluente a ser administrada deverá ser calculada da seguinte maneira: Para um paciente com Y kg de peso corporal:

- Quantidade de bussulfano:

$$Y \text{ (kg)} \times D \text{ (mg/kg)} = A \text{ ml de bussulfano a ser diluído}$$

6 (mg/mL)

Y= peso corporal do paciente em kg

D= dose de bussulfano (ver posologia e modo de administração)

- Quantidade de diluente:

$$(A \text{ mL de bussulfano}) \times (10) = B \text{ mL de diluente}$$

Para preparar a solução final para infusão, juntar (A) mL de bussulfano a (B) mL de diluente (solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção ou solução de glicose a 5% para injeção).

Preparação da solução para infusão:

Bussulfano deve ser preparado por um profissional de saúde usando técnicas de transferência asséptica. Usando uma seringa sem policarbonato equipada com uma agulha, deve-se:

- Remover do frasco-ampola para injetáveis, o volume calculado de bussulfano;
- Verter o conteúdo da seringa numa bolsa para administração intravenosa (ou seringa) que já contém a quantidade calculada do diluente selecionado. Adicionar sempre bussulfano ao diluente e não o diluente ao bussulfano.

Coloque bussulfano em uma bolsa para administração intravenosa, que contenha apenas solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) para injeção ou solução de glicose para injeção. Misturar cuidadosamente invertendo várias vezes. Após diluição, 1 mL da solução para infusão contém 0,5 mg de bussulfano. O bussulfano diluído é uma solução límpida e incolor.

Instruções de utilização:

Antes e após cada infusão, deve fazer-se a lavagem do cateter com aproximadamente 5 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose (5%). Não deve ser forçada a passagem de produto residual para o sistema de administração visto que a infusão de bussulfano não foi testada e não é recomendada. A dose total de bussulfano prescrita deve ser administrada durante 2 horas. Podem ser administrados pequenos volumes durante 2 ou 3 horas, dependendo do regime de condicionamento. usando uma bomba perfusora. Neste caso o conjunto de infusão deve ser usado com o menor volume de enchimento possível (por exemplo, 0,3 – 0,6 mL), volume este repleto de solução de medicamento antes de começar a infusão com bussulfano e depois lavado com a solução de diluição de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução de diluição de glicose (5%).

O bussulfano não deve ser perfundido concomitantemente com outra solução intravenosa.

Não usar seringas de policarbonato com o bussulfano.

Apenas para dose única. Só deverá ser utilizada uma solução límpida sem quaisquer partículas. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para produtos citotóxicos.

PRECAUÇÕES NO PREPARO**Prazo de validade**

Frascos-ampolas para injetáveis: 24 meses.

Solução diluída:

Foi demonstrada a estabilidade física e química após diluição em solução injetável de glicose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), para 8 horas (tempo de infusão previsto) após diluição, quando conservado a 20°C a 25 °C ou 15 horas após diluição, quando conservado entre 2 e 8 °C, seguido de 3 horas de conservação a 20°C ± 5 °C (tempo de infusão incluído). Não congelar a solução diluída.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente após diluição. Se não for usado imediatamente, os tempos e as condições de conservação, antes do uso, são da responsabilidade do utilizador, e, em condições acima referidas, se a diluição tiver sido realizada em condições de assepsia controladas e validadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS**Efeitos indesejáveis em adultos:**

As informações sobre os efeitos adversos provêm de dois estudos clínicos (n=103), realizados com o medicamento bussulfano. As toxicidades graves envolvendo os sistemas respiratórios, hepático e hematológico foram consideradas como consequências esperadas do regime condicionante e do processo de transplante.

Incluíram infecção e doença do hospedeiro contra o enxerto (GVHD) que, embora não diretamente relacionadas, foram as principais causas de mortalidade e morbidade, especialmente nos TCPH alogênicos.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

A mielosupressão e a imunossupressão foram os efeitos terapêuticos desejados do regime condicionante. Portanto todos os pacientes apresentaram citopenia profunda: leucopenia em 96%, trombocitopenia em 94% e anemia em 88%. O tempo médio para a neutropenia foi de 4 dias, tanto para pacientes autólogos como para pacientes alogênicos. A duração média da neutropenia foi de 6 dias e 9 dias, para pacientes alogênicos e autólogos.

Doenças do sistema imunitário:

Os dados de incidência da doença aguda do hospedeiro contra o enxerto (a-GVHD) foram retirados do estudo OMC-BUS-4 (allogênico) (n=61). Um total de 11 pacientes (18%) sofreu a-GVHD. A incidência de a-GVHD dos graus I-II foi de 13% (8/61), e a incidência de graus III-IV foi de 5% (3/61). O GVHD agudo foi classificado como grave em 3 pacientes. Foi referido como crônico o GVHD (c-GVHD) se foi grave ou causa de morte, e foi referido como causa de morte em 3 pacientes.

Infecções e infestações:

Em 39% dos pacientes (40/103) houve um ou mais episódios de infecção, dos quais 83% (33/40) foram classificados como ligeiros ou moderados. Em 1% dos pacientes (1/103) a pneumonia foi fatal e em 3% foi ameaçadora da vida. Outras infecções foram consideradas graves em 3% dos pacientes. Foi referida febre em 87% dos pacientes e classificada como ligeira/moderada em 84% e grave em 3%. 47% dos pacientes sentiram arrepios que foram ligeiros/moderados em 46% e graves em 1%.

Afecções hepatobiliares:

15% das RAG envolveram toxicidade hepática. A DHVO é uma reconhecida e potencial complicação do tratamento condicionante após o transplante. Seis de 103 pacientes (6%) experimentaram DHVO. A DHVO ocorreu em 8,2% (5/61) dos pacientes allogênicos (fatal em 2 pacientes) e em 2,5% (1/42) dos pacientes autólogos. Também se observaram aumentos de bilirrubina (n=3) e de AST (n=1). Dois dos quatro pacientes acima referidos com hepatotoxicidade sérica grave situavam-se entre os pacientes com DHVO diagnosticada.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Nos estudos com bussulfano, um paciente apresentou um caso fatal de estado de dificuldade respiratória grave, com subsequente parada respiratória associada a fibrose pulmonar intersticial.

Efeitos indesejáveis em recém-nascidos, crianças e adolescentes:

A informação de eventos adversos deriva do ensaio clínico em pediatria (n=55). Toxicidade grave envolvendo os sistemas hepático e respiratório foram consideradas como consequências esperadas do regime condicionante e do processo de transplante.

Doenças do Sistema imunológico:

Os dados de incidência da doença aguda do hospedeiro contra o enxerto (a-GVHD) foram retirados em pacientes allogênicos (n=28). Um total de 14 pacientes (50%) sofreu a-GVHD. A incidência de a-GVHD dos graus I-II foi de 46,4% (13/28), enquanto a incidência de graus III-IV foi de 3,6% (1/28). A GVHD crônica foi somente referida no caso de ser a causa de morte: um paciente morreu 13 meses após o transplante.

Infecções e infestações:

Ocorreram infecções (neutropenia febril documentada e não documentada) em 89% dos pacientes (49/55). Foi referida febre ligeira/moderada em 76% dos pacientes.

Afecções hepatobiliares:

A elevação de Grau 3 das transaminases foi relatada em 24% dos pacientes.

A DHVO foi relatada em 15% (4/27) e 7% (2/28) dos transplantes autólogo e allogênico, respectivamente.

A DHVO observada não foi nem fatal nem grave e resolveu-se em todos os casos.

Bussulfano em combinação com ciclofosfamida e melfalano

As reações adversas em adultos e em pacientes pediátricos, relatadas como mais do que casos isolados, por classe de órgãos e por frequência, são listadas no quadro abaixo. Dentro de cada agrupamento de frequência, os eventos adversos são apresentados por ordem de gravidade decrescente. As frequências são definidas do seguinte modo: **reação muito comum (>1/10); reação comum (>1/100 e <1/10); reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100) ou desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas provenientes de pesquisas pós-comercialização foram incluídas nas tabelas como incidência “desconhecida”.**

Classes de Órgãos	Reação muito comum (>1/10) (>10%)	Reação comum (>1/100 e <1/10) (>1% e <10%)	Reação incomum (>1/1.000 e <1/100) (>0,1% e <1%)	Desconhecida
Infecções e Infestações	Rinite Faringite			
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia, Trombocitopenia, Neutropenia febril, Anemia, Pancitopenia			
Doenças do Sistema Imunológico	Reação alérgica			
Doenças endócrinas				Hipogonadismo**
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Anorexia, Hiperglicemia, Hipocalcemia, Hipocalemia, Hipomagnesemia, Hipofosfatemia	Hiponatremia		
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade, Depressão, Insônia	Confusão	Delírio, Nervosismo, Alucinações, Agitação	
Doenças do Sistema Nervoso	Dor de cabeça, Tontura		Convulsão, Encefalopatia, Hemorragia cerebral	
Afecções oculares				Catarata, Diminuição da espessura da córnea, Doença do Cristalino ***
Cardiopatias	Taquicardia	Arritmia, Fibrilação auricular, Cardiomegalia, Derrame pericárdico, Pericardite	Extrassístoles ventriculares, Bradicardia	
Doenças vasculares	Hipertensão, Hipotensão, Trombose, Vasodilatação		Trombose da artéria femoral, Síndrome do derrame capilar	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia, Epistaxe, Tosse, Soluços	Hiperventilação, Parada respiratória, Hemorragias alveolares, Asma, Atelectasia, Derrame pleural	Hipoxia	Doença intersticial pulmonar
Doenças gastrointestinais	Estomatite, Diarreia, Dor abdominal, Náuseas, Vômitos, Dispepsia, Ascite, Constipação, Desconforto do ânus	Hematêmese, Ileus, Esofagite	Hemorragia gastrointestinal	Hipoplasia do dente **
Afecções hepatobiliares	Hepatomegalia, Icterícia	Doença hepática veno-oclusiva *		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema, Prurido, Alopecia	Descamação da pele, Eritema, Afecções de pigmentação		
Afecções musculoesqueléticas e	Mialgia, Dor nas costas, Artralgia			

dos tecidos conjuntivos				
Doenças renais e urinárias	Disúria, Oligúria	Hematúria, Insuficiência renal moderada		
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Menopausa prematura Falência ovárica **
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, Arrepios, Febre, Dor no tórax, Edema, Edema generalizado, Dor, Dor ou inflamação no local da injeção, Mucosite			
Exames complementares de diagnóstico	Aumento das transaminases, Aumento da bilirrubina, Aumento de GGT, Aumento da fosfatase alcalina, Aumento de peso, Sons de respiração anormal, Aumento dos níveis da creatinina	Nitrogênio ureico aumentado, Diminuição da fração de ejeção		

* A doença hepática veno-oclusiva é mais comum na população pediátrica

** Relatado com bussulfano IV após a comercialização

*** Relatado com bussulfano oral após a comercialização

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

10. SUPERDOSE

O principal efeito tóxico é uma profunda mieloablação e pancitopenia, mas podem ser afetados o sistema nervoso central, o fígado, os pulmões e o trato gastrointestinal.

Não existe antídoto conhecido para o bussulfano a não ser o transplante de células progenitoras hematopoiéticas. Na ausência de transplante de células progenitoras hematopoiéticas, a dose recomendada de bussulfano constituirá uma superdosagem de bussulfano. O estado hematológico deverá ser estritamente monitorizado nestes casos e, devem ser instituídas fortes medidas de suporte, de acordo com a indicação médica.

No caso de superdosagem deve considerar-se a diálise, visto que houve dois relatos de que o bussulfano é dialisável. Uma vez que o bussulfano é metabolizado por conjugação com a glutatona, a administração de glutatona deve ser considerada.

Deve-se ter em atenção que a superdosagem do bussulfano também aumenta a exposição ao solvente DMA. No homem, os principais efeitos tóxicos foram a hepatotoxicidade e efeitos ao nível do sistema nervoso central. As alterações do SNC precedem alguns dos mais graves efeitos indesejáveis. Não se conhece nenhum antídoto específico para a superdosagem de DMA. Em caso de superdosagem, deverão ser implementados cuidados de suporte geral.

Em caso de intoxicação ligue para 08007226001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5537.0107

Produzido por:

Intas Pharmaceuticals Ltd.
Matoda, Ahmedabad-382 210, Índia

Importado e Registrado por:

Accord Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1985 - G01 - Santo Amaro
São Paulo/SP
CNPJ: 64.171.697/0001-46

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/11/2025.



**MATERIAL
RECICLÁVEL**

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Adequação ao Novo Marco Regulatório (RDC 769/22; RDC 770/22; IN 200/22)	VP e VPS	6,0 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML 6,0 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 10 FA VD TRANS X 10 ML
15/09/2025	121668 8/25-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Adequação ao Novo Marco Regulatório (RDC 769/22; RDC 770/22;	VP e VPS	6,0 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML 6,0 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 10 FA VD TRANS X 10 ML

							IN 200/22)		
27/10/2022	487678 3/22-5	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Inclusão inicial de bula	VP e VP S	6,0 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML 6,0 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 10 FA VD TRANS X 10 ML