

NeoProfen[®]
(levolisinato de ibuprofeno)

Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos
Ltda.

Solução para diluição para infusão intravenosa

10mg/mL

Bula Profissional

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NeoProfen®

levolisinato de ibuprofeno

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição injetável de 10mg/mL de levolisinato de ibuprofeno, sem conservantes, em embalagem com 3 frascos-ampola de 2mL, destinado a uso único.

USO INTRAVENOSO

USO PEDIÁTRICO EM NEONATOS PREMATUROS COM IDADE GESTACIONAL NÃO SUPERIOR A 30 SEMANAS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de NeoProfen contém:

Levolisinato de Ibuprofeno..... 17,1 mg/mL (equivalente a 10 mg/ml de ibuprofeno)

Excipientes: Água para injetáveis, Nitrogênio, Ácido Clorídrico e Hidróxido de Sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NeoProfen é indicado para o tratamento da permeabilidade do canal arterial (PCA) hemodinamicamente significativa em neonatos prematuros com peso entre 500 e 1.000g, com idade gestacional não superior a 30 semanas quando o tratamento conservador (por exemplo, restrição hídrica, diuréticos, suporte respiratório etc.) for ineficaz. O estudo clínico foi realizado com neonatos com PCA assintomática. No entanto, as consequências depois de 8 semanas do tratamento não foram avaliadas; portanto, o tratamento deve ser reservado para neonatos com evidência clara de PCA clinicamente significativa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Em um estudo clínico duplo-cego e multicêntrico (FCR-00-01/CB88), neonatos prematuros que nasceram com peso entre 500 e 1000 g, com menos de 30 semanas de idade gestacional, e com evidência ecocardiográfica de PCA foram randomizados para placebo ou NeoProfen. Esses neonatos com menos de 72 horas de idade eram assintomáticos quanto à PCA no momento da inclusão no estudo. O desfecho de eficácia primário foi composto: a proporção de neonatos que necessitaram de terapia de resgate (indometacina, *open-label* ibuprofeno, ou cirurgia) para tratar uma PCA hemodinamicamente significativa até o 14º dia do estudo, morte, ou retirada do estudo no dia ou até o 14º dia. Um neonato seria tratado se houvesse evidência clínica de uma PCA hemodinamicamente significativa confirmada por ecocardiografia. Uma PCA hemodinamicamente significativa foi definida por três dos cinco critérios seguintes - pulso arterial hiperkinético, precórdio hiperdinâmico, edema pulmonar, aumento da área cardíaca, ou sopro sistólico - ou canal arterial persistente hemodinamicamente significativo determinado por um neonatologista.

Cento e trinta e seis neonatos prematuros receberam placebo ou NeoProfen (10 mg/kg na primeira dose, e 5 mg/kg em 24 e 48 horas) administrados por meio de infusão durante 10 a 15 minutos. As características demográficas basais dos neonatos incluídos no estudo foram: idade pós-natal média de 1,5 dia (variação: 4,6-73,0 horas), idade gestacional média de 26 semanas (variação: 23-30 semanas) e peso médio ao nascimento de 798g (variação: 530- 1.015 g). Todos os neonatos tinham uma PCA documentada com evidências de shunt arterio-venoso pelo canal arterial.

A tabela abaixo mostra o resumo dos resultados de eficácia primário composto, sendo que 25% dos neonatos que receberam NeoProfen necessitaram de terapia de resgate versus 49% dos neonatos que receberam placebo (p = 0,003 de controle por regressão logística em cada site). Os grupos foram similares no número de mortes no 14º dia e em relação aos que descontinuaram o estudo até o 14º dia.

As razões que levaram a necessidade de terapia de resgate foram avaliadas por neonatologista que comprovou PCA hemodinamicamente significativo. Dentre os que necessitaram de terapia de resgate, 22% dos neonatos que receberam NeoProfen foram resgatados com indometacina ou ibuprofeno versus 49% de neonatos que receberam placebo; 16% dos neonatos que receberam NeoProfen foram resgatados com indometacina versus 43% de neonatos que receberam placebo, o resultado foi similar 6% em relação aos que receberam ibuprofeno em ambos os grupos, e 12% dos neonatos que receberam NeoProfen foram resgatados com ligação cirúrgica versus 13% de neonatos que receberam placebo.

Resumo dos Resultados do desfecho primário de Eficácia, n (%) do estudo FRC-00-01/CB88

| | NeoProfen N=68 (100%) | Placebo N=68 (100%) |
|---|--------------------------|------------------------|
| Total de resgates, mortes, ou descontinuação do estudo no dia ou anterior ao 14º dia de estudo | 21 (31%) | 36 (53%) |
| Necessitaram terapia de resgate até o 14º dia do estudo | 17 (25%) | 33 (49%) |
| Por idade durante o tratamento | | |
| Nascimento até <24 horas | 3/14 (21%) | 8/16 (50%) |
| 24-48 horas | 9/32 (28%) | 16/37 (43%) |
| > 48 horas | 5/22 (23%) | 9/15 (60%) |
| Morte até o 14º dia de estudo (sem resgate) | 4 (6%) | 3 (4%) |
| Descontinuação do estudo até o 14º dia (sem resgate) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| PCA comprovado por ecocardiograma antes da terapia de resgate | 17 (25%) | 33 (49%) |
| Razões para a necessidade de terapia de resgate | | |

| | | |
|---|-----------------|-----------------|
| PCA hemodinamicamente significativo comprovado por neonatologista | 14 (21%) | 25 (37%) |
| Pulso arterial hiperkinético | 6 (9%) | 12 (18%) |
| Sopro sistólico | 6 (9%) | 15 (22%) |
| Edema pulmonar | 3 (4%) | 5 (7%) |
| Precórdio hiperdinâmico | 2 (3%) | 3 (4%) |
| Aumento da área cardíaca | 1 (1%) | 5 (7%) |
| Tipos de terapias de resgate utilizadas | 17 (25%) | 33 (49%) |
| Indometacina ou ibuprofeno | 15 (22%) | 33 (49%) |
| Indometacina | 11 (16%) | 29 (43%) |
| Ibuprofeno | 4 (6%) | 4 (6%) |
| Ligação cirúrgica | 8 (12%) | 9 (13%) |

Dos neonatos que necessitaram de terapia de resgate dentro dos primeiros 14 dias após a primeira dose do fármaco do estudo, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos NeoProfen e o placebo para a média de idade no início do primeiro tratamento de resgate (8,7 dias, variação de 4-15 dias para o grupo NeoProfen, e 6,9 dias, variação de 2-15 dias, para o grupo placebo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Ibuprofeno é um agente anti-inflamatório não esteroidal (AINE). L-lisina é utilizado para criar um sal farmacologicamente solúvel em água adequado para administração intravenosa.

Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação pelo qual o ibuprofeno provoca fechamento da permeabilidade do canal arterial (PCA) em neonatos não é conhecido. Nos adultos, o ibuprofeno é um inibidor da síntese de prostaglandina.

Farmacocinética e estudos de biodisponibilidade

Os dados farmacocinéticos foram obtidos a partir de 54 neonatos prematuros tratados com NeoProfen incluídos no estudo FCR-00-01/CB88. Nesse estudo, o volume de distribuição médio estimado do ibuprofeno foi de 320mL/kg, com uma variabilidade interindividual de 14%. A concentração plasmática média máxima de ibuprofeno foi obtida 1 hora após a primeira dose (de 10mg/kg) e foi de 34,71mg/L. A depuração plasmática média do ibuprofeno no dia 1, após o nascimento, foi de 3mL/kg/h, com uma variabilidade interindividual de 55%. A depuração aumentou rapidamente com a idade pós-natal, com um aumento médio de aproximadamente 0,5mL/kg/h por dia, provavelmente refletindo a maturação da capacidade metabólica do neonato. De acordo com dados da literatura, a meia-vida plasmática do ibuprofeno em neonatos prematuros é prolongada em mais de 10 vezes em comparação a meia-vida observada em bebês mais velhos (> 3 meses).

O metabolismo e excreção de NeoProfen em neonatos prematuros não foi estudado, no entanto espera-se que os metabólitos formados em neonatos prematuros sejam os mesmos já conhecidos em adultos. Porém, considerando que os sistemas orgânicos dos neonatos estão em formação espera-se que a atividade enzimática em neonatos seja menor que a de adultos, logo NeoProfen seria metabolizado e excretado mais lentamente em neonatos.

Em adultos, a eliminação renal de ibuprofeno inalterado é responsável por apenas 10-15% da dose. A excreção de ibuprofeno e metabólitos ocorrem rapidamente na urina e fezes. Aproximadamente 80% da dose administrada por via oral é recuperada na urina na forma de metabólitos hidroxila e carboxila, respectivamente, como uma mistura de formas conjugadas e formas não conjugadas. O ibuprofeno é principalmente eliminado pelo metabolismo no fígado no qual a CYP2C9 medeia as hidroxilações 2- e 3- de R- e S-ibuprofeno. Ibuprofeno e seus metabólitos são ainda conjugados com acil-glicuronídeos.

Em neonatos, a função renal e as enzimas associadas ao metabolismo de drogas são subdesenvolvidas no nascimento e aumentam substancialmente nos dias após o nascimento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NeoProfen é contraindicado em:

- Neonatos prematuros com confirmação ou suspeita de infecção não tratada;
- Neonatos prematuros com doença cardíaca congênita em que a manutenção da permeabilidade do canal arterial é necessária para um fluxo de sangue pulmonar ou sistêmico adequados (por ex., atresia pulmonar, tetralogia de Fallot grave, coarctação grave da aorta);
- Neonatos prematuros com hemorragia, especialmente aqueles com hemorragia intracraniana ativa ou hemorragia gastrointestinal;
- Neonatos prematuros com trombocitopenia;
- Neonatos prematuros com defeitos de coagulação;
- Neonatos prematuros com ou que são suspeitos de ter enterocolite necrosante;
- Neonatos prematuros com redução significativa da função renal.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Não existem avaliações em longo prazo dos neonatos tratados com ibuprofeno com duração maior do que 36 semanas de idade gestacional ajustada (+/- 7 dias) de período de observação pós-parto. Efeitos do ibuprofeno no neurodesenvolvimento e crescimento da criança, bem como a progressão de outros eventos/doenças associados à prematuridade (como retinopatia de prematuridade e doença pulmonar crônica), não foram avaliados.

Infecção

NeoProfen pode alterar as características habituais de infecção. O médico deve estar continuamente alerta e deve usar este medicamento com um cuidado especial na presença de infecção controlada e em neonatos com risco de infecção.

Agregação Plaquetária

NeoProfen, tal como outros agentes anti-inflamatórios não-esteróides, pode inibir a agregação de plaquetas. Neonatos prematuros devem ser observados para sinais de hemorragias. O ibuprofeno apresenta características de prolongar o tempo de sangramento (mas dentro do intervalo normal) em indivíduos adultos normais. Este efeito pode ser exagerado em pacientes com defeitos hemostáticos subjacentes.

Deslocamento da Bilirrubina

In vitro, o ibuprofeno demonstrou deslocar a bilirrubina dos sítios de ligação na albumina, o que poderia aumentar o risco de kernicterus. Dessa forma, o ibuprofeno deve ser utilizado com precaução em pacientes com bilirrubina total elevada.

Administração

NeoProfen deve ser administrado com cuidado para evitar a injeção extravascular ou extravasamentos, tendo em vista que essa solução pode ser irritante para o tecido.

De acordo com informações da literatura, em neonatos prematuros com idade gestacional inferior a 27 semanas, a posologia recomendada do ibuprofeno para o tratamento da PCA pode ser menos eficaz em comparação a neonatos com idade gestacional \geq a 27 semanas."

Recomenda-se um monitoramento cuidadoso das funções renal e gastrointestinal, devido aos riscos conhecidos para AINEs em geral.

Reações cutâneas graves

Reações cutâneas graves, algumas delas fatais – como dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS), e pustulose exantemática generalizada aguda –, foram relatadas com o uso de ibuprofeno. A maioria dessas reações ocorreu no primeiro mês de uso do ibuprofeno. O NeoProfen deve ser descontinuado imediatamente, aos primeiros sinais ou sintomas sugestivos dessas reações cutâneas graves.

Populações Especiais

Uso pediátrico

Segurança e eficácia estabelecidas apenas em neonatos prematuros.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrointestinais.

Este produto contém ibuprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Diuréticos: ibuprofeno pode reduzir o efeito de diuréticos; diuréticos podem aumentar o risco de nefrotoxicidade de anti-inflamatórios não esteroideais (AINEs) em pacientes desidratados. Monitorar a função renal em pacientes que recebem diuréticos concomitantes.

- aminoglicosídeos: o ibuprofeno pode diminuir a excreção de aminoglicosídeos (como a amicacina), logo a coadministração desses medicamentos pode aumentar o risco de nefrotoxicidade e de ototoxicidade."

- anticoagulantes: o ibuprofeno pode aumentar o efeito dos anticoagulantes e pode aumentar o risco de hemorragia.

- corticosteróides: o ibuprofeno pode aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal.

- óxido nítrico: o uso concomitante de ibuprofeno e óxido nítrico pode aumentar o risco de ocorrência de hemorragias.

- outros AINEs: a utilização concomitante de mais de um AINE deve ser evitada devido ao risco aumentado de reações adversas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz. Armazenar os frascos na embalagem até que o conteúdo tenha sido utilizado.

Prazo de Validade

NeoProfen tem prazo de validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Após a primeira retirada do frasco, qualquer solução restante deve ser descartada.

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.

Características Físicas e Organolépticas

NeoProfen é uma solução estéril límpida de levolisinato de ibuprofeno, isenta de conservantes.

NeoProfen solução para diluição injetável é distribuído em frasco de vidro com um revestimento de dióxido de silício ou revestimento de polímero que inibe a formação de partículas que resultam da interação do levolisinato de ibuprofeno com vidro não tratado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Somente para administração intravenosa.

Dose Recomendada

Um ciclo terapêutico com NeoProfen é composto de três doses administradas por via intravenosa (administração por meio da artéria umbilical não foi avaliada). Uma dose inicial de 10 mg por quilograma de peso corporal é seguida por duas doses de 5 mg por kg cada, depois de 24 e 48 horas. Todas as doses devem ser baseadas no peso do neonato ao nascer. Se ocorrer anúria ou oligúria evidente (débito urinário $<0,6$ ml/kg/h) na hora programada da segunda ou terceira dose de NeoProfen, não deve ser dada dose adicional até que os exames laboratoriais indiquem que a função renal voltou ao normal. Se durante tratamento com esse medicamento o canal arterial não se fechar ou reabrir, terapia farmacológica alternativa ou cirúrgica podem ser necessários.

Preparo e Administração

Produtos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente para verificar se existem partículas e se houve alteração de cor antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitam.

Não use NeoProfen se forem observadas partículas.

Após a primeira retirada do frasco-ampola, qualquer solução remanescente deve ser descartada, uma vez que NeoProfen não contém conservantes. Para administração, NeoProfen deve ser diluído a um volume adequado com dextrose ou solução salina. NeoProfen deve ser preparado para infusão e administrado dentro de 30 minutos após preparo e infundido continuamente durante um período de 15 minutos. O medicamento deve ser administrado por meio de um cateter venoso central de longa permanência totalmente implantável, mais próximo do local de inserção. Após a primeira retirada do frasco-ampola, qualquer solução remanescente deve ser descartada, uma vez que NeoProfen não contém conservantes.

Uma vez que NeoProfen é potencialmente irritante para os tecidos, ele deve ser administrado cuidadosamente para evitar extravasamento.

NeoProfen não deve ser administrado simultaneamente na mesma via intravenosa com a nutrição parenteral total (NPT). Se necessário, a NPT deve ser interrompida por um período de 15 minutos antes e após a administração do medicamento. A permeabilidade da via deve ser mantida usando dextrose ou solução salina.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas muito comuns (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento) são: sepse, anemia, hemorragia intraventricular, apneia, distúrbios gastrointestinais, função renal prejudicada, infecção respiratória, lesões cutâneas, hipoglicemia, hipocalemia, insuficiência respiratória.

Reações adversas comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento) são: falência renal, insuficiência/ disfunção renal, débito urinário reduzido, aumento da creatinina no sangue, aumento da ureia no sangue com hematúria, aumento da ureia no sangue, infecção no trato urinário, insuficiência adrenal, hipernatremia, edema, atelectasia.

Reações adversas de frequência desconhecida: Dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda.

Experiência em Estudos Clínicos

As reações adversas mais frequentemente reportadas para o estudo FCR-00-01/CB88, com NeoProfen encontram-se na Tabela 1, listadas por classe de sistema de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$) e muito rara ($\leq 1/10.000$):

Tabela 1. Eventos Adversos ocorridos em 30 dias de tratamento num estudo multicêntrico (estudo FCR-00-01/CB88):

| | |
|---|--|
| Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático | Muito comum: anemia neonatal |
| | Comum: trombocitopenia neonatal |
| Distúrbios do metabolismo da glicose | Muito comum: hiperglicemia |
| | Comum: glicemia elevada |
| Distúrbios gastrointestinais | Muito comum: problemas de alimentação no neonato |
| | Comum: distensão abdominal, sangue oculto nas fezes |
| Distúrbios hepatobiliares | Comum: icterícia neonatal |
| Infecções e infestações | Muito comum: sepse neonatal |
| Investigações | Muito comum: hiponatremia neonatal, hiperbilirrubinemia neonatal, hipocalcemia, hipocalcemia neonatal |
| | Comum: ureia sérica aumentada, hipernatremia, hipercalemia |
| Distúrbios metabólicos e nutricionais | Muito comum: acidose metabólica |
| | Incomum: acidose |
| Distúrbio do sistema nervoso | Muito comum: hemorragia intraventricular neonatal |
| Distúrbios renais e urinários | Comum: infecção do trato urinário neonatal |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino | Muito comum: crise apneica neonatal, pneumonia neonatal |
| | Comum: insuficiência respiratória, distúrbios pulmonares, síndrome de desconforto respiratório neonatal, redução da saturação de oxigênio. |
| Distúrbios do sistema nervoso | Comum: convulsão neonatal |
| Distúrbios vasculares | Muito comum: hipotensão neonatal |
| Procedimentos cirúrgicos e médicos | Comum: complicação de dispositivo médico |

A população de segurança no estudo CB88 foi composta por prematuros com menos de 30 semanas de idade gestacional, pesando entre 500 e 1000g, exibindo um quadro clínico de PDA não sintomático com evidência de shunting ductal documentada por ECHO.

Função Renal

Comparado com o placebo, houve uma pequena diminuição do débito urinário no grupo tratado com NeoProfen nos dias 2-6 de vida, com um aumento compensatório na produção de urina no dia 9. Em outros estudos, os eventos adversos classificados como: insuficiência renal incluindo oligúria; ureia elevada; creatinina elevada e/ou falência renal foram relatados em neonatos tratados com ibuprofeno.

Reações Adversas Seleccionadas

Os eventos adversos relatados por uma porcentagem menor de NeoProfen® do que os bebês placebo (diferença de pelo menos cinco pontos percentuais) foram acidose metabólica (18,8 % vs. 23,9%), síndrome do estresse respiratório neonatal (4,3 % vs. 13,4 %) e acidose (0 % vs. 6,0 %).

As seguintes reações adversas foram identificadas também no grupo placebo com frequência importante:

Reações adversas muito comuns (ocorre em 10% ou mais dos pacientes que utilizam este medicamento) são: sepse, anemia neonatal, acidose metabólica, hiponatremia, hiperbilirrubinemia, hiperglicemia, hemorragia intraventricular, apneia, problema alimentar do neonato, hipotensão neonatal, síndrome de dificuldade respiratória neonatal.

Reações adversas comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento) são: trombocitopenia neonatal. Distensão abdominal, complicação com dispositivo médico, icterícia, desordens pulmonares, aumento da glicemia no sangue, hipercalemia, convulsão neonatal, acidose e sangue oculto nas fezes.

Eventos Adversos Adicionais

Os eventos adversos relatados em estudo multicêntrico e de associação desconhecida incluem taquicardia, insuficiência cardíaca, distensão abdominal, refluxo gastroesofágico, gastrite, íleo paralítico, hérnia inguinal, reações no local da injeção, colestase, infecções, dificuldades de alimentação, convulsões, icterícia, hipotensão e várias alterações laboratoriais incluindo neutropenia, trombocitopenia e hiperglicemia.

Experiência Pós-Comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas a partir de relatos espontâneos pós-comercialização e/ou literatura publicada: perfuração gastrointestinal, enterocolite necrosante e hipertensão pulmonar. Uma vez que estas reações foram reportadas voluntariamente, a partir de uma população de tamanho variável, nem sempre é possível estimar de forma confiável a sua frequência, ou estabelecer uma relação causal à exposição da droga.

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

10. SUPERDOSE

Os sinais e sintomas, que podem ocorrer em indivíduos (não necessariamente em prematuros) após uma superdose de ibuprofeno oral, são: dificuldades respiratórias, coma, sonolência, batimentos cardíacos irregulares, insuficiência renal, baixa pressão arterial, convulsões e êmese. Não foi relatado nenhum caso de superdose com ibuprofeno intravenoso em neonatos prematuros.

Não há tratamento farmacológico ou antídoto específicos para o tratamento de uma superdose aguda com NeoProfen, sendo assim, o tratamento é primariamente de suporte aos sinais e sintomas. O paciente deve ser acompanhado por vários dias, uma vez que pode desenvolver ulceração gastrointestinal e hemorragia.

O uso prolongado com doses superiores às recomendadas ou superdosagem pode resultar em acidose renal tubular e hipocalcemia.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7126.0006.001-6

Produzido por:

Alcami Carolinas Corporation
Manufacturing Center Charleston
4221 Faber Place Drive
Charleston, South Carolina, USA

Importado e Registrado por:

Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda
Av. Piraíba, 355, andar 2, sala 6- Barueri- SP- Brasil
CNPJ 53.056.057/0001-79



® Marca Registrada da Recordati Rare Diseases Inc.

SAC 0800 040 8009

Uso restrito a estabelecimentos de saúde
Venda sob prescrição

VPS4

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 28/03/2022 | 1423775/2-28 | 10458- MEDICAMENTO NOVO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12 | - | - | - | = | - | VP1/VPS1 | 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 3 FA VD TRANS X 2 ML |
| 19/08/2024 | 1134461/24-1 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12 | - | - | - | - | Alteração nos textos de bula conforme instruções da GFARM: - O que devo saber antes de usar este medicamento?" - Quais os males que este medicamento pode me causar?" - Advertências e precauções - Reações Adversas - Dizeres Legais | VP2/ VPS2 | 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 3 FA VD TRANS X 2 ML |
| 23/08/2024 | 1160432/24-4 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12 | - | - | - | - | Retificação para a inclusão do endereço do detentor de registro, e exclusão do símbolo de reciclagem. | VP2/ VPS2 | 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 3 FA VD TRANS X 2 ML |
| 04/02/2025 | 0156022/25-7 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12 | 30/12/2024 | 1772576/24-7 | 7162 - AFE - alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora - endereço matriz | 06/01/2025 | Dizeres legais: - Alteração do endereço da Recordati Rare Diseases no Brasil. | VP3/ VPS3 | 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 3 FA VD TRANS X 2 ML |
| | | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –publicação no Bulário RDC 60/12 | n/a | n/a | n/a | n/a | Item 9 - o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? e Item 10-Superdose: inclusão de acidose renal tubular e hipocalemia | VP4/ VPS4 | 10 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 3 FA VD TRANS X 2 ML |