cloridrato de granisetrona

Medicamento genérico, Lei nº. 9.787, de 1999

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

Solução injetável

1 mg/mL

cloridrato de granisetrona
Medicamento genérico, Lei nº. 9.787, de 1999
1 mg/mL

HYPOFARMA

APRESENTAÇÕES
Solução injetável.
Caixa com 1 ampola de 3 mg em 3 mL (1 mg/mL);
Caixa com 10 ampolas de 3 mg em 3 mL (1 mg/mL);
Caixa com 50 ampola de 3 mg em 3 mL (1 mg/mL).

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL solução injetável contém:
cloridratro de granisetrona ..... 1,12 mg*
excipientes: (cloreto de sódio, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis) q.s.p. ..... 1 mL
*equivalente a granisetrona 1 mg/mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O cloridrato de granisetrona administrado por via intravenosa é indicado para a prevenção e tratamento das náuseas e vômitos induzidos por terapia citostática e para a prevenção e tratamento das náuseas e vômitos pós-operatórios.

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA
Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia
Foi demonstrado que cloridrato de granisetrona administrado por via intravenosa é eficaz na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos associados com quimioterapia oncológica em adultos.[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11] O cloridrato de granisetrona administrado por via intravenosa demonstrou ser eficaz em crianças a partir de 2 anos para prevenção e tratamento de náuseas e vômitos agudos induzidos pela quimioterapia.[12,13,14]

Náuseas e vômitos pós-operatórios
Foi demonstrado que cloridrato de granisetrona administrado por via intravenosa é eficaz para a prevenção e tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios em adultos. A eficácia em crianças não foi estabelecida.[15]

Referências bibliográficas

1. RAD/43694/CLIN.1 Summary of Clinical Documentation(I.V.).
2. Clinical study report: An open study to assess the safety, tolerance, pharmacokinetics and antiemetic efficacy of an intravenous infusion of granisetron (3mg) over 30 seconds in patients receiving chemotherapy for malignant disease. Study number: 43694A/128, Report number: MY-1009/BRL- 043694/1/CPMS-128. June 1993.
3. 43694A/01 Dose finding study of the use of BRL 43694A, a selective 5-HT3 antagonist, for the treatment of cisplatin-induced emesis.
4. Clinical study report: Dose finding study of the use of granisetron, a selective 5-HT3 antagonist, for the treatment for cytotoxic drug induced emesis. Study number: 43694A/002/MC. November 1991.
5. Clinical study report: Comparator study of the use of BRL 43694A, a selective 5-HT3 antagonist, versus standard antiemetics in the treatment of cisplatin-induced emesis. Study number: 43694A/003/MC. November 1989.
6. Clinical study report: A comparator study of the use of granisetron, a selective 5-HT3 antagonist, versus standard antiemetics in the treatment of cytotoxic induced emesis. Study number 43694A/004/MC. November 1991.

7. 43694A/020 A double-blind, placebo-controlled dose ranging study for the prophylactic use of oral BRL 43694A following intravenous BRL 43694A in controlling nausea and vomiting associated with high dose cisplatin therapy in patients with malignant disease.
8. NE-288/315 A study to investigate the efficacy and tolerance of 20mg BRL 43694A orally and 40mcg/kg BRL 43694 i.v. in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. January 1992.
9. NE-288/317 A study to investigate the efficacy and tolerance of 20mg BRL 43694A orally and 40mcg/kg BRL 43694 i.v. in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy.
10. Clinical study report: A double-blind, dose ranging study for the prophylactic use of granisetron in controlling nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cytotoxic therapy in patients with malignant disease. Report number: MY-0021/BRL-43694A/1. June 1992.
11. 43694/011, 43694/013 The safety of granisetron, a selective 5-HT3 receptor antagonist, in the prophylaxis and control of cytotoxic induced emesis.
12. MY-1003/BRL-043694/1/CPMS-016 A double-blind dose-ranging study of the efficacy and safety of the prophylactic use of three doses of granisetron in controlling cytotoxic drug induced nausea and vomiting in pediatric patients with malignant disease.
13. Clinical study report: A clinical study to evaluate the safety, tolerance, antiemetic efficacy, and pharmacokinetic profile of BRL 43694 in paediatric patients receiving chemotherapy for malignant disease. April 1990.
14. Clinical study report. A clinical study to evaluate the antiemetic efficacy and pharmacokinetic profiles as well as the safety and tolerability of a single intravenous dose of 40mcg/kg BRL 43694 in paediatric patients receiving chemotherapy for malignant disease. Study number: 43694/208 (HP/88/63). April 1993.
15. Clinical study report. Clinical evaluation of granisetron hydrochloride (BRL43694) injection for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing surgery under general anesthesia. May 2001.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Os receptores do tipo 5-HT3 da serotonina estão localizados perifericamente nas terminações nervosas vagais e centralmente no quimiorreceptor da zona de desencadeamento da área postrema. Durante o vômito induzido pela quimioterapia, as células mucosas enterocromafins liberam serotonina, que estimula os receptores 5-HT3. Isto evoca uma descarga vagal aferente, induzindo o vômito.
O princípio ativo cloridrato de granisetrona, que constitui um potente antiemético e antagonista altamente seletivo dos receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT_3). Estudos com substâncias marcadas radioativamente demonstraram que cloridrato de granisetrona possui uma afinidade insignificante com outros tipos de receptores, incluindo sítios de ligação de 5-HT e dopamina D2.

Farmacocinética

Distribuição

O cloridrato de granisetrona é extensivamente distribuído, com um volume médio de distribuição de aproximadamente 3 L/kg; a ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 65%.

Metabolismo

A via de biotransformação envolve a N-demetilação e oxidação do anel aromático, seguidas por conjugação. Estudos *in vitro* em microssomos hepáticos mostraram que a principal via de metabolismo da granisetrona é inibida pelo cetoconazol, sugerindo que o metabolismo é mediado pelo subgrupo do citocromo P450 3A.

Eliminação

A depuração é predominantemente por metabolismo hepático. A excreção urinária de cloridrato de granisetrona inalterado corresponde em média a 12% da dose, enquanto a excreção de quantidades de metabólitos corresponde a cerca de 47% da dose. O restante é eliminado pelas fezes como metabólitos. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 9 horas, com uma ampla variação interindividual.
A farmacocinética do cloridrato de granisetrona intravenoso não demonstrou desvios marcantes da farmacocinética linear em doses terapêuticas de até 4 vezes a dose intravenosa recomendada.
A concentração plasmática do cloridrato de granisetrona não está claramente correlacionada com a eficácia antiemética. O benefício clínico pode ser conseguido mesmo quando cloridrato de granisetrona não é detectável no plasma.

Farmacocinética em populações especiais
Insuficiência renal
Em pacientes com insuficiência renal grave, os dados indicam que os parâmetros farmacocinéticos após uma dose intravenosa única são geralmente similares àqueles em pacientes normais.

Insuficiência hepática
Em pacientes com insuficiência hepática por envolvimento neoplásico do fígado, a depuração plasmática total de uma dose intravenosa foi de aproximadamente a metade, em comparação a pacientes sem envolvimento hepático. A despeito destas alterações, nenhum ajuste da dose é necessário.

Idosos
Em pacientes idosos, após doses intravenosas únicas, os parâmetros farmacocinéticos ficaram dentro da faixa encontrada em pacientes não idosos.

Pacientes pediátricos
Em crianças, após doses intravenosas únicas, a farmacocinética é similar a de adultos, quando os parâmetros apropriados (volume de distribuição, depuração plasmática total) são normalizados pelo peso corporal.

Segurança pré-clínica
Dados pré-clínicos não revelaram nenhum risco especial para humanos, com base em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e genotoxicidade. Estudos de carcinogenicidade não relevaram nenhum risco especial para humanos, quando utilizado na dose recomendada. No entanto, quando administrado em doses mais elevadas e durante longos períodos, o risco de carcinogenicidade não pode ser descartado.

Carcinogenicidade
Em estudos de carcinogenicidade em ratos e camundongos tratados por via oral durante toda a vida (2 anos), não foram observados efeitos adversos com doses 25 vezes maiores do que as doses terapêuticas. Em doses mais elevadas, cloridrato de granisetrona induziu a proliferação celular no fígado de ratos e tumores hepatocelulares em ratos e camundongos.

Mutagenicidade
O cloridrato de granisetrona não se mostrou mutagênico em testes *in vivo* e *in vitro* em sistemas de mamíferos e não mamíferos, e não houve evidência de síntese de DNA não planejada, indicando que cloridrato de granisetrona não é genotóxico.

Comprometimento da fertilidade
Em ratos, cloridrato de granisetrona não apresentou efeitos prejudiciais sobre o desempenho reprodutivo, fertilidade ou desenvolvimento pré e pós-natal.

Teratogenicidade
Não foram observados efeitos teratogênicos em ratos ou coelhos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O cloridrato de granisetrona é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade a granisetrona ou a qualquer um de seus excipientes.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. O cloridrato de granisetrona é um medicamento classificado na categoria de risco B na gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Uma vez que cloridrato de granisetrona pode reduzir a motilidade intestinal, os pacientes que apresentam evidências de obstrução intestinal subaguda devem ser cuidadosamente monitorizados após sua administração. Assim como em outros antagonistas do 5-HT_3, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados com cloridrato de granisetrona. Estas alterações eletrocardiográficas com cloridrato de granisetrona foram leves, em geral sem relevância clínica e especificamente sem evidência de pró-arritmia. No entanto, em pacientes com arritmias preexistentes ou distúrbios da condução cardíaca, isto pode levar a consequências clínicas. Portanto, deve-se tomar cuidado

em pacientes com comorbidades cardíacas, sob quimioterapia cardiotóxica e/ou anormalidades eletrolíticas concomitantes.
Foi relatada sensibilidade cruzada entre antagonistas do 5-HT_3.
Assim como em outros antagonistas do 5-HT_3, casos de síndrome da serotonina (incluindo condição mental alterada, disfunção autonômica e anormalidades neuromusculares) foram relatados após o uso concomitante de cloridrato de granisetrona e outros medicamentos serotoninérgicos. Se o tratamento concomitante com granisetrona e outros medicamentos serotoninérgicos for clinicamente justificado, é aconselhável observação apropriada deste paciente.
O cloridrato de granisetrona deve ser prescrito apenas nas doses e indicações recomendadas. Em estudos pré-clínicos, doses mais elevadas de cloridrato de granisetrona induziram a proliferação celular no fígado de ratos e tumores hepatocelulares em ratos e camundongos, vide item "Características Farmacológicas – Segurança pré-clínica".

Idosos: nenhuma recomendação especial se aplica a pacientes idosos no uso de cloridrato de granisetrona.

Crianças: cloridrato de granisetrona injetável é utilizado no tratamento e prevenção das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, com doses adequadas ao peso corporal (vide item "Posologia"). Não existe experiência no uso de cloridrato de granisetrona injetável na prevenção e tratamento de náusea e vômito pós-operatórios em crianças. Consequentemente, cloridrato de granisetrona não é recomendado para o tratamento de náusea e vômito pós-operatórios nesta faixa etária.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática: nenhuma recomendação especial se aplica àqueles pacientes com insuficiência renal ou hepática, nas diversas indicações de cloridrato de granisetrona.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Em indivíduos sadios, não foram observados efeitos relevantes no eletroencefalograma de repouso ou no desempenho em testes psicométricos após a administração de cloridrato de granisetrona intravenoso em todas as doses testadas (até 200 ug/kg).
Não há dados sobre o efeito de cloridrato de granisetrona sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação
Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

Embora estudos em animais não tenham demonstrado qualquer efeito teratogênico, não há estudos clínicos com cloridrato de granisetrona na gravidez humana. Não há dados sobre a excreção de cloridrato de granisetrona pelo leite materno. Portanto, cloridrato de granisetrona não deve ser administrado a mulheres que estejam grávidas ou amamentando, salvo nos casos em que o benefício terapêutico esperado para a paciente supere a possibilidade de risco para o feto ou lactente.

Até o momento não há informações de que cloridrato de granisetrona possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O cloridrato de granisetrona não induziu ou inibiu o sistema de enzimas metabolizadoras de medicamentos pelo citocromo P450 em estudos com roedores, nem inibiu a atividade de nenhum dos subgrupos do P450 bem caracterizados e estudados *in vitro*. Em seres humanos, a indução de enzimas hepáticas com fenobarbital resultou em um aumento de aproximadamente um quarto da depuração plasmática total de cloridrato de granisetrona intravenoso. Em estudos *in vitro* em microssomos humanos, o cetoconazol inibiu a oxidação do anel oxidativo de cloridrato de granisetrona. Entretanto, considerando a ausência de uma relação farmacocinética/farmacodinâmica com a granisetrona, acredita-se que estas alterações não apresentam consequências clínicas.
O cloridrato de granisetrona tem sido administrado com segurança a pacientes fazendo uso de benzodiazepínicos, neurolépticos ou antiulcerosos, comumente prescritos com tratamentos antieméticos. Além disso, cloridrato de granisetrona não tem demonstrado qualquer interação medicamentosa aparente com quimioterapias emetogênicas.
Nenhum estudo específico sobre interação foi conduzido com pacientes anestesiados, mas cloridrato de granisetrona foi administrado com segurança com anestésicos e analgésicos comumente usados. Além disso, a atividade do citocromo P450, subfamília 3A4 (envolvido no metabolismo de alguns dos principais agentes analgésicos narcóticos) não é modificada por cloridrato de granisetrona.

Assim como em outros antagonistas do 5-HT_3, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados com cloridrato de granisetrona. Estas alterações eletrocardiográficas com cloridrato de granisetrona foram leves, em geral sem relevância clínica e especificamente sem evidência de pró-arritmia. No entanto, em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos conhecidos em prolongar o intervalo QT e/ou arritmogênicos, isso poderá acarretar consequências clínicas.
Assim como em outros antagonistas do 5-HT_3, casos de síndrome da serotonina foram relatados após o uso concomitante de cloridrato de granisetrona e outros medicamentos serotoninérgicos. Se o tratamento concomitante com granisetrona e outros medicamentos serotoninérgicos for clinicamente justificado, é aconselhável observação apropriada deste paciente (vide item "Advertências e Precauções").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O cloridrato de granisetrona deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), dentro do cartucho. Não congelar e proteger da luz.
O cloridrato de granisetrona é uma solução límpida e incolor. Prazo de validade
Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Cuidados de conservação da solução para infusão com o produto diluído
O cloridrato de granisetrona demonstrou ser estável física e quimicamente por, pelo menos, 24 horas quando armazenado em temperatura ambiente em qualquer uma das seguintes soluções: cloreto de sódio a 0,9%; cloreto de sódio a 0,18% + glicose a 4%; glicose a 5%; solução de Ringer ou manitol 20%.
Do ponto de vista microbiológico, o produto diluído deve ser utilizado imediatamente. Se isso não ocorrer, o tempo e as condições de armazenamento antes da utilização são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas.

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.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparação de soluções de infusão

Adultos: a dose apropriada de cloridrato de granisetrona é diluída em um volume total de 20 a 50 mL em quaisquer das seguintes soluções: cloreto de sódio BP a 0,9%; cloreto de sódio BP a 0,18% + glicose BP a 4%; glicose BP a 5%; solução de Ringer ou manitol 20%. Nenhum outro diluente deve ser usado.

Crianças: a dose apropriada de cloridrato de granisetrona é diluída em solução para infusão (da mesma forma que para adultos) em um volume total de 10 a 30 mL.

Cuidados de conservação da solução para infusão
Vide item "Cuidados de Armazenamento do Medicamento".

IMPORTANTE
A solução para infusão intravenosa de cloridrato de granisetrona já preparada não deve ser misturada com outros medicamentos ou soluções.
O cloridrato de granisetrona somente deve ser administrado por infusão intravenosa e diluído nas soluções de infusão acima mencionadas.

Em caso de esquecimento de administração da dose prescrita no horário determinado, fica a critério médico a administração fora do esquema previsto.

Posologia

Indicação: Náuseas e vômitos induzidos por terapia citostática Adultos

- **Prevenção:** antes de iniciar a quimioterapia citotóxica, uma dose de 1 a 3 mg (10 a 40 mcg/kg de peso) de cloridrato de granisetrona, deve ser administrada lentamente por via intravenosa (a duração da aplicação não deve ser inferior a 30 segundos), ou diluída em 20-50 mL de solução para infusão e administrada via intravenosa em pelo menos 5 minutos.

• **Tratamento:** a mesma dose de cloridrato de granisetrona usada para a prevenção deve ser usada para o tratamento. lnfusões adicionais podem ser administradas com pelo menos 10 minutos de intervalo. A dose máxima de cloridrato de granisetrona a ser administrada em um período de 24 horas não deve exceder 9 mg.

Idosos
Nenhuma recomendação especial se aplica a pacientes idosos.

Crianças
Prevenção e tratamento: antes do início da terapia citostática, uma dose única de 10 a 40 mcg/kg de peso corporal (até 3 mg) deve ser administrada como infusão intravenosa, diluída em 10 a 30 mL de solução para infusão e administrada em pelo menos 5 minutos. Uma dose adicional de 10 a 40 mcg/kg de peso corporal (até 3 mg) pode ser administrada em um período de 24 horas. Esta dose adicional deve ser administrada com pelo menos 10 minutos de intervalo da infusão inicial. Pacientes com insuficiência renal ou hepática
Nenhuma recomendação especial se aplica àqueles pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Indicação: Náuseas e vômitos pós-operatórios Adultos

• **Prevenção**: antes da indução anestésica, uma dose de 1 mg (10 mcg/kg) de cloridrato de granisetrona deve ser administrada lentamente via intravenosa (a duração da aplicação não deve ser inferior a 30 segundos).

• **Tratamento:** uma dose de 1 mg (10 mcg/kg) de cloridrato de granisetrona deve ser administrada lentamente via intravenosa (a duração da aplicação não deve ser inferior a 30 segundos). A dose máxima para pacientes sob anestesia cirúrgica é de 3 mg de cloridrato de granisetrona IV aodia.

Crianças
Não existe experiência no uso de cloridrato de granisetrona na prevenção e tratamento de náusea e vômito pós-operatórios em crianças.
Consequentemente, cloridrato de granisetrona não é recomendado para o tratamento de náusea e vômito pós- operatórios nesta faixa etária.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática
Nenhuma recomendação especial se aplica àqueles pacientes com insuficiência renal ou hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais frequentemente reportadas para cloridrato de granisetrona são cefaleia e constipação que podem ser passageiras. Alterações no eletrocardiograma, incluindo o prolongamento do intervalo QT, foram reportadas para cloridrato de granisetrona (vide itens “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).
A seguinte tabela de reações adversas é proveniente de estudos clínicos e dados de pós-comercialização associados à cloridrato de granisetrona. As frequências foram definidas como:

Frequência das Reações Adversas	
≥ 1/10	muito comum
≥ 1/100 e < 1/10	comum
≥ 1/1.000 e < 1/100	incomum
≥1/10.000 e <1/1.000	raro
<1/10.000	muito raro

Tabela 1 – Lista de reações adversas

Distúrbios do sistema imune	
Incomum	Reações de hipersensibilidade, ex. anafilaxia, urticária
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Cefaleia
Incomum	Síndrome de serotonina
Distúrbios cardíacos	
Incomum	Prolongamento do intervalo QT
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Constipação
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	Aumento de transaminases hepáticas*
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	
Incomum	*Rash*

*Ocorreu em frequência similar nos pacientes que receberam a terapia comparativa

Nos estudos pré-clínicos e clínicos realizados, cloridrato de granisetrona foi geralmente bem tolerado. Como ocorre com outros fármacos da mesma classe, cefaleia e constipação intestinal foram observadas. Casos de reações de hipersensibilidade, incluindo *rash* cutâneo e anafilaxia, também foram relatados. Elevações dos níveis de transaminases hepáticas foram observadas e em frequência similar em pacientes sob terapia comparativa.

Assim como em outros antagonistas do 5-HT_3, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados com cloridrato de granisetrona. Estas alterações eletrocardiográficas com cloridrato de granisetrona foram leves, em geral sem relevância clínica e especificamente sem evidência de pró-arritmia (vide itens "Advertências e Precauções" e "Interações medicamentosas").

Assim como em outros antagonistas do 5-HT_3, casos de síndrome da serotonina (incluindo condição mental alterada, disfunção autonômica e anormalidades neuromusculares) foram relatados após o uso concomitante de cloridrato de granisetrona e outros medicamentos serotoninérgicos (vide itens "Advertências e Precauções" e "Interações medicamentosas").

Nos estudos pré-clínicos e clínicos não houve qualquer relato de ocorrência de trombocitopenia. Nas informações de segurança pós-comercialização com uso do produto por mais de 4 milhões de pacientes, houve relato da ocorrência de 2 casos de trombocitopenia. Os dados dessa experiência pós-comercialização sobre a segurança do produto foram compatíveis com as informações de segurança obtidas nos estudos clínicos.

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

10. SUPERDOSE

Não existe antídoto específico para cloridrato de granisetrona. Em caso de superdosagem com cloridrato de granisetrona, deve ser instituído tratamento sintomático. Superdose de até 38,5 mg de cloridrato de granisetrona como uma única injeção foi relatada sem sintomas ou apenas com ocorrência de leve cefaleia.

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

DIZERES LEGAIS
MS 1.0387.0068
Farm. Resp.: Cristal Mel Guerra e Silva
CRF-MG nº 26.287

Hypofarma- Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda
R. Dr. Irineu Marcellini, 303-Ribeirão das Neves – MG
C.N.P.J: 17.174.657/0001-78

Indústria Brasileira
www.hypofarma.com.br
SAC 0800 704 5144

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Versão: 1.I

Anexo B

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 expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
11/10/2017	2105377/17-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	———	———	———	———	Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	VP / VPS	1 MG/ML SOL INJ CT AMP VD TRANS X 3 ML
04/06/2018	0445716/18-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	———	———	———	———	Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas publicado no DOU (RE 1124) em 07/05/2018	VP / VPS	Todas
03/07/2019	0586136/19-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	———	———	———	———	Harmonização de Texto de Bula em conformidade com a Bula do Medicamento Referência, publicada no Bulário Eletrônico 01/04/2019 sob expediente n° 0291681/19-9	VP / VPS	Todas

07/12/2020	4325322/20-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	_____	_____	_____	Alteração no item 9. Reações Adversas	VP / VPS	Todas
01/04/2021	1253692/21-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2021	1253692/21-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2021	Alteração dos Dizeres Legais	VP / VPS	Todas
03/03/2026	*será gerado após peticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2026	*será gerado após peticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/03/2026	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	Todas