

**BULA PACIENTE**

**PLASMIN<sup>®</sup>**

**HALEX ISTAR**

**SOLUÇÃO PARA INFUSÃO**

**60 mg/mL**

# Plasmin<sup>®</sup>

hidroxietilamido



## APRESENTAÇÃO

Solução para infusão de hidroxietilamido 60 mg/mL. Caixa contendo 30 bolsas plásticas de 500mL.

## VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA

## SISTEMA FECHADO - SOLUFLEX<sup>®</sup>

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:

hidroxietilamido (D.C.B. 06930).....60mg (6%)

Excipientes: cloreto de sódio e água para injetáveis.

Osmolaridade..... 312 mOsm/L

## Conteúdo eletrolítico

sódio (Na<sup>+</sup>).....154 mEq/L

cloreto (Cl<sup>-</sup>).....154 mEq/L

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado ao tratamento e profilaxia de hipovolemia (baixo volume sanguíneo), choque, lesões, infecções quando a expansão do volume do plasma é desejada.

Por apresentar um volume efetivo de aproximadamente 100% e uma meia-vida volumétrica de 6 a 8 horas, o **Plasmin<sup>®</sup>** 450/0,7-6% é indicado em planos terapêuticos envolvendo hipovolemia de longa duração (6 a 8 horas).

O uso de **Plasmin<sup>®</sup>** na leucoferese (proliferação de células mieloides da medula óssea) demonstrou também ser seguro e eficiente em melhorar o rendimento da coleta de granulócitos por meio de centrifugação.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O hidroxietilamido é um coloide sintético derivado de amido ceroso quase inteiramente composto de amilopectina.

O hidroxietilamido está relacionado a baixos índices de reações anafiláticas por ser semelhante à estrutura do glicogênio.

## Mecanismo de Ação

O hidroxietilamido age como expansor plasmático.

A pressão oncótica sanguínea é estabelecida primordialmente pela albumina plasmática. Uma vez que se perde certo volume de sangue, é necessário restabelecer a pressão oncótica natural através de substitutos funcionais da albumina. O amido hidroxietílico representa um substituto muito eficiente a esta função da albumina. O grau de expansão do volume do plasma e a melhoria no estado hemodinâmico intravenoso dependem das condições do paciente. As moléculas de hidroxietilamido de menor peso são eliminadas rapidamente pela excreção renal. Uma única dose intravenosa de, aproximadamente, 500 mL (30 g) resulta na eliminação na urina de, aproximadamente, 33% da dose dentro de 24 horas. Este é um processo variável, mas resulta geralmente em uma concentração intravenosa do hidroxietilamido de menos de 10% da dose total injetada por duas semanas. Um estudo de excreção biliar de **Plasmin<sup>®</sup>** em 10 machos saudáveis apresentou menos de 1% das doses sobre um período de 14 dias. A adição do hidroxietilamido ao sangue aumenta a taxa de sedimentação de eritrócitos. **Plasmin<sup>®</sup>** é usado para melhorar a eficiência da coleta de granulócitos por meio de centrifugação. Em estudos comparativos de **Plasmin<sup>®</sup>** e albumina em pacientes cirúrgicos, nenhum paciente em um ou outro grupo do tratamento tiveram uma complicação do sangramento e nenhuma diferença significativa foi encontrada na quantidade de perda do sangue.

O amido hidroxietílico infundido no organismo exerce a sua função de forma quase imediata e segue até a excreção sem atuar farmacologicamente, isto é, não tem ação medicamentosa.

O volume efetivo de infusão de um coloide é definido em proporção e duração pelas características físico-químicas da molécula, concentração na solução e dosagem.

Clinicamente o mais importante é a duração de infusão do coloide. A duração depende principalmente das características físico-químicas e do resultado do tempo de eliminação. A dissociação e a eliminação renal das moléculas de hidroxietilamido são principalmente influenciadas pela amilase sérica. A quebra das moléculas maiores em fragmentos menores pelas enzimas resulta em uma mudança da localização do peso no sangue. Isto conduz para o aumento do volume sanguíneo.

Para uma solução de **Plasmin**<sup>®</sup> 10% é demonstrável o efeito da expansão do volume de 1,2-1,4.

**Eficácia na microcirculação:** a terapia de infusão com a solução de **Plasmin**<sup>®</sup> leva ao efeito de hemodiluição (diluição do sangue), melhor microcirculação e melhor hemodinâmica nos grandes vasos sanguíneos.

Além disso, a quantidade de hemácias do sangue será aumentada e a agregação dos eritrócitos será reduzida. Com isso o transporte de oxigênio e a nutrição serão influenciados positivamente.

Na seleção de diferentes soluções de **Plasmin**<sup>®</sup> para hemodiluição (diluição sanguínea), a dinâmica da viscosidade própria é muito importante, porque a alta viscosidade da solução leva a um aumento da viscosidade do plasma. Por isso, as soluções são qualificadas por esta indicação.

A viscosidade própria da solução de **Plasmin**<sup>®</sup> depende de características físico-químicas da molécula e concentração.

**Eficácia na coagulação sanguínea:** o volume coloidal de substituição pelo dextran influencia nos parâmetros de coagulação por causa do efeito da diluição.

Então o conhecimento sobre a eficácia de hidroxietilamido na coagulação sanguínea é muito importante para o uso clínico.

#### **Eliminação:**

São muitas as possíveis influências das características físico-químicas do **Plasmin**<sup>®</sup> com a reação de eliminação do hidroxietilamido no sangue humano.

A eliminação do coloide da localização intravenosa já inicia durante a infusão, por isso não existe eliminação clássica do tempo de meia-vida para o **Plasmin**<sup>®</sup>.

São distinguidos 2 períodos de eliminação: Durante a rápida diminuição da concentração sérica do **Plasmin**<sup>®</sup> ocorre principalmente eliminação das moléculas de hidroxietilamido com baixo peso molecular. O segundo período, mais lento, é principalmente destinado à diminuição do hidroxietilamido pela amilase sérica em pequenas partes para a entrada e redução das moléculas. Por esta razão, alguns minutos depois do início da infusão, pode ser notado que a distribuição do peso molecular está ficando menos densa.

Além disso, a eliminação pode ser influenciada pela velocidade da infusão. Durante uma infusão lenta, em cima de um metabolismo já começado, o grau e o padrão de substituição aumentam. Isto é expresso em um multiperíodo de meia-vida.

**Boa tolerância:** Como o **Plasmin**<sup>®</sup> tem uma alta ligação molecular (com outras substituições do volume do coloide), pode resultar em alguns efeitos colaterais anafiláticos. Mas a incidência de tal ocorrência é muito diferente na literatura.

Novos estudos estão mostrando a boa tolerância do **Plasmin**<sup>®</sup>. Estes mostraram que o **Plasmin**<sup>®</sup> como substituição do volume do coloide tem a mais baixa taxa de efeitos colaterais.

Embora as preparações de **Plasmin**<sup>®</sup> sejam usadas em grande escala há cerca de 3 anos, não existe nenhum relato de efeitos colaterais. Isto se deve, provavelmente, ao baixo conteúdo de proteína do amido da batata.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao hidroxietilamido.**

É contraindicado também nas seguintes condições clínicas:

- Distúrbios hemorrágicos graves.
- Insuficiência cardíaca congestiva grave.

- Aos pacientes alérgicos ao amido.
- Alteração renal com oligúria (urina reduzida) ou anúria (urina ausente).
- Estados de hiper-hidratação.
- Doenças graves de coagulação ou sangramento.
- Pacientes nefropatas;
- Pacientes em risco aumentado de sangramento;
- Pacientes graves que não suportam sobrecarga de volume;
- Pacientes com maior risco de retenção hídrica.
- Pacientes com sepse;
- Coagulopatias severas;
- Pacientes desidratados;
- Pacientes com hemorragia cerebral ou intracraniana;
- Pacientes com lesões por queimadura;
- Hipercalemia grave (elevado teor de potássio no sangue);
- Hipernatremia (elevado teor de sódio no sangue);
- Hiperclorémia (elevado teor de cloro no sangue);
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Pacientes transplantados;
- Pacientes com disfunção hepática.

São consideradas contraindicações relativas:

- O uso na fibrinogenia, onde o **Plasmin**<sup>®</sup> deve ser usado apenas em emergência que apresente risco de vida, até que se tenha sangue disponível para substituição.
- O uso em início da gravidez deve ser restringido a casos de extrema necessidade, seguindo critério adotado a quaisquer medicações neste período. Testes não revelam qualquer efeito embriotóxico ou teratogênico.
- O uso em crianças, uma vez que não existem dados com respeito a esta indicação.

#### **CATEGORIA DE RISCO C.**

**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.**

#### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Reações anafiláticas/anafilatóides raramente foram relatadas com Plasmin<sup>®</sup>:** Os pacientes que desenvolverem reações anafiláticas/anafilatóides severas podem necessitar de cuidados de suporte continuado até que os sintomas desapareçam.

As reações de hipersensibilidade podem ocorrer mesmo depois que **Plasmin**<sup>®</sup> for interrompido.

#### **Uso na expansão do volume plasmático:**

**Plasmin**<sup>®</sup> não foi avaliado adequadamente para estabelecer sua segurança em outras situações, à exceção do tratamento da hipovolemia na cirurgia (diminuição do volume sanguíneo). Grandes volumes de **Plasmin**<sup>®</sup> podem alterar o mecanismo de coagulação devido à hemodiluição (diluição do sangue) e a ação inibitória direta no fator VIII. A administração de grandes volumes de **Plasmin**<sup>®</sup>, maiores que 25% do volume de sangue no período de 24 horas pode causar hemodiluição significativa, refletindo em valores mais baixos do hematócrito (quantidade de hemácias, plaquetas e do plasma sanguíneo) e de proteína plasmática. A administração de hemácias, plaquetas ou de plasma congelado fresco, deve ser considerada na indicação clínica.

**Plasmin**<sup>®</sup> não é recomendado no uso com bomba de desvio cardíaco, quando o paciente estiver com desvio cardiopulmonar, ou no período imediato depois que a bomba for desligada, devido ao risco de aumentar anormalidades na coagulação e de sangramento nos pacientes cuja condição de coagulação já está danificada. Entretanto, o risco do sangramento diminui dentro de horas.

O hematócrito pode ser diminuído e as proteínas do plasma diluídas excessivamente pela administração de volumes grandes de **Plasmin**<sup>®</sup>. A administração de hemácias, de plaquetas e do plasma congelado fresco deve ser considerada se a diluição excessiva ocorrer.

**Uso por períodos prolongados:** **Plasmin**<sup>®</sup> não foi avaliado adequadamente para estabelecer sua segurança em outras situações nas quais a leucoferese requer o uso frequente de soluções coloidais por períodos prolongados. Em alguns casos, o hidroxietilamido foi associado com as anormalidades da coagulação em conjunto com a adquirida pela síndrome reversível de Willebrand's e/ou pela deficiência do fator VIII quando usado por um longo período de dias. A terapia da recolocação deve ser considerada

se uma deficiência severa do fator VIII for identificada. Se tornar-se uma coagulopatia (deficiência na coagulação), pode levar diversos dias para resolver. Determinadas circunstâncias podem afetar o uso seguro de **Plasmin**<sup>®</sup> em doenças crônicas. Por exemplo, nos pacientes com hemorragia subaracnóidea, onde **Plasmin**<sup>®</sup> é usado repetidamente por um longo período de dias para a prevenção do vaso-espasmo cerebral, o sangramento clínico significativo pode ocorrer. O sangramento intracranial, tendo por resultado a morte, foi relatado.

**Uso em Leucoferese:** Declínios ligeiros em contagens de plaquetas e os níveis de hemoglobina foram observados nos doadores que se submetem a procedimentos repetidos de leucoferese usando **Plasmin**<sup>®</sup>, devido aos efeitos de expansão do volume do hidroxietilamido e à coleta de plaquetas e dos eritrócitos. Os níveis de hemoglobina retornam geralmente ao normal dentro de 24 horas. A hemodiluição (diluição do sangue) por **Plasmin**<sup>®</sup> pode também resultar em 24 horas de declínios da proteína total, da albumina, do cálcio e dos níveis de fibrinogênio. Nenhuma destas diminuições possui um grau reconhecido, para ser significativo o risco clínico aos doadores saudáveis.

Se a administração for por pressão de infusão, todo o ar deve ser retirado ou expelido do saco através do ponto de medicação antes da infusão.

Deve-se ter cuidado ao administrar **Plasmin**<sup>®</sup> aos pacientes alérgicos ao amido, porque tais pacientes podem também ser alérgicos ao hidroxietilamido.

Se o efeito de hipersensibilidade ocorrer, a administração da droga deve ser diminuída.

Ao usar **Plasmin**<sup>®</sup> para a expansão do volume do plasma, cuidados devem ser tomados para evitar a hemodiluição excessiva e a sobrecarga circulatória, especialmente naqueles pacientes que correm o risco de desenvolver a falha congestiva do coração e edema pulmonar. **Plasmin**<sup>®</sup> é excretado primeiramente através dos rins, assim deve-se ter cuidado com pacientes que danificaram a função renal. Embora o risco da sobrecarga circulatória seja pela maior parte dependente das circunstâncias clínicas, o uso de doses mais altas, de 20 mL/kg/24h aumentará o risco significativamente. O risco do aumento de anormalidades de coagulação e de sangramento é associado também com as doses mais elevadas. Os sinais vitais e a hemoglobina dos pacientes, o hematócrito, a contagem de plaquetas, o tempo da protrombina e o tempo parcial da tromboplastina devem ser monitorados. **Plasmin**<sup>®</sup> deve ser usado com cuidado nos pacientes que foram tratados com outras drogas anticoagulantes que influenciam negativamente o sistema de coagulação. A avaliação clínica regular e frequente e as contagens de sangue completas (CSC) são necessárias para a monitoração apropriada do uso de **Plasmin**<sup>®</sup> durante a leucoferese. Se a frequência da leucoferese exceder o que é estabelecido nos guias, para a doação do sangue completo, você pode considerar o seguinte teste adicional: contagens totais de leucócitos e de plaquetas, contagem diferencial de leucócitos, hemoglobina e hematócrito, tempo de protrombina (PT) e tempo parcial da tromboplastina (PTT). Os níveis indiretos da bilirrubina de 8.3 mg/L (mg/L normal 0.0 - 7.0) foram relatados em 2 casos de 20 casos normais que receberam a infusão múltipla de **Plasmin**<sup>®</sup> (hidroxietilamido a 6% em solução de cloreto de sódio 0.9% para infusão). A bilirrubina total estava dentro dos limites normais em todas as vezes; a bilirrubina indireta retornou ao normal após 96 horas do término da infusão. O significado, se existir, destas elevações não foram descobertas; entretanto, o cuidado deve ser observado antes de administrar **Plasmin**<sup>®</sup> aos pacientes com um histórico de doença hepática. Os níveis elevados de amilase sérica podem ser observados após administração de **Plasmin**<sup>®</sup>, embora nenhuma associação com pancreatite seja demonstrada. Os níveis de amilase sérica não podem ser usados para avaliar a pancreatite de 3 a 5 dias após a administração de **Plasmin**<sup>®</sup>. Os níveis elevados de amilase sérica persistem por um período de tempo mais longo nos pacientes com debilidade renal. O hidroxietilamido não mostrou aumento da lipase sérica. Um relatório sugere que na presença de danos dos glomérulos renais, as moléculas maiores de **Plasmin**<sup>®</sup> podem escapar na urina e elevar a densidade específica. A elevação da densidade específica pode obscurecer o diagnóstico da falha renal. **Plasmin**<sup>®</sup> não é eliminado pela hemodiálise. A utilidade de outras técnicas extracorpóreas de eliminação não foi avaliada.

#### **CATEGORIA DE RISCO C.**

**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.**

**Pacientes Idosos:** o **Plasmin**<sup>®</sup> 450/0,7-6% não apresenta contraindicações ou efeitos colaterais quando usado por pacientes com mais de 65 anos de idade, desde que atendidas as indicações e posologia descritas na bula.

#### **Interações Medicamentosas**

São desconhecidas interações entre o **Plasmin**<sup>®</sup> 450/ 0,7-6% e outros medicamentos até o momento.

Quanto à duração do tratamento, não existem objeções em se repetir a administração sob o ponto de vista farmacológico ou clínico. A duração e extensão do tratamento são determinadas pela extensão e duração da hipovolemia (baixo volume sanguíneo).

Em vista da possibilidade de ocorrerem reações anafilatóides, as primeiros 10 a 20 mL de hidroxietilamido, devem ser infundidos lentamente enquanto o paciente é cuidadosamente monitorado. Deve-se levar em consideração, para tal atitude, que o risco da sobrecarga circulatória é grande, em decorrência de infusão rápida e alta dosagem.

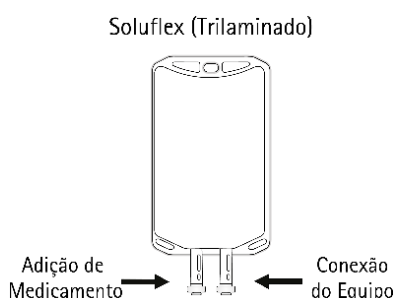
Não usar o recipiente plástico em série, na conexão.

Se a administração for controlada por um dispositivo bombeador, cuidados devem ser tomados para interromper a ação bombadora antes que o recipiente fique seco ou resulte em embolismo de ar. Esta solução é projetada para a administração intravenosa usando o equipamento estéril. Recomenda-se que o instrumento intravenoso da administração seja substituído ao menos uma vez a cada 24 horas.

Use somente se a solução estiver límpida e o recipiente e os selos estiverem intactos.

Na administração por pressão de infusão, todo o ar deve ser retirado ou expelido da bolsa através do ponto de infusão.

A segurança e a compatibilidade de outros aditivos não foram estabelecidas.



**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

## **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Hipersensibilidade (Ver item **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

Foram relatadas reações adversas com hidroxietilamido, incluindo:

Hipotensão severa, edema pulmonar não cardíaco, edema laringeal, broncoespasmo, angioedema, dificuldade respiratória, taquipneia (batimentos cardíacos acelerados e falta de ar), febre, dor no peito, bradicardia (batimentos cardíacos lentos), taquicardia (batimentos cardíacos acelerados), deficiência respiratória, frio, urticária, prurido (secreção), edema facial e periorbital, tosse, espirro, eritema multiforme e rash.

### **- Cardiovascular:**

Sobrecarga circulatória, falha congestiva do coração e edema pulmonar (Ver item **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

### **- Hematológicos:**

Sangramento intracraniano, sangramento e/ou anemia devido à hemodiluição (Ver item **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**) e/ou deficiência do fator VIII, síndrome de Von Willebrand's, e coagulopatia adquirida (deficiência de coagulação), incluindo raros casos disseminados de coagulopatia intravenosa e de hemólise (lise de hemácias).

### **- Metabolismo:**

Acidose metabólica.

**Outros:** vômito, edema periférico das extremidades baixas, ampliação da glândula submaxilar e da parótida, suaves sintomas de gripe, dores de cabeça e dores musculares. O prurido associado ao hidroxietilamido foi relatado em alguns pacientes com depósitos de hidroxietilamido nos nervos periféricos.

O **Plasmin**<sup>®</sup> não é imunogênico, o que faz com que o choque por reações anafilatóides ou alérgicas seja extremamente raro.

Quando usado em altas doses, o **Plasmin**<sup>®</sup> pode afetar o mecanismo da coagulação, sem causar hemorragia clínica.

O médico, neste caso, deve estar atento à possibilidade de prolongamento do tempo de sangramento. Deve também dar importância à queda do hematócrito (diminuição no percentual de hemácias do sangue) e à diluição das proteínas plasmáticas.

Como consequência do uso de **Plasmin®**, podem acontecer reações cujo quadro clínico pode se estender desde queixas subjetivas menores até distúrbios circulatórios, choque, broncoespasmo e parada cardíaca e respiratória.

Em casos de intolerância, a infusão deve ser interrompida imediatamente e as medidas de emergência devem ser tomadas:

- Sintomas subjetivos (dores, náuseas, etc.): descontinuar a infusão.
- Erupções cutâneas: administração de anti-histamínicos (antagonista H1 e H2).
- Aumento da frequência cardíaca e queda da pressão sistólica abaixo de 90 mmHg: administração de corticosteroides intravenosos (100 mg de prednisolona).
- Sintomas respiratórios e choque: administração de altas doses de corticosteroides (1g de prednisolona), oxigênio, adrenalina e a substituição de volume, usando um expansor de volume diferente.
- Parada cardíaca ou respiratória: ressuscitação.

Há possibilidade de desenvolvimento de insuficiência renal aguda em pacientes idosos com retenção renal compensada (níveis limitados do valor de creatinina), sob terapia com hidroxietilamido e administração insuficiente paralela de líquidos.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.**

#### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Como todo repositor de volume, a superdose pode levar a uma sobrecarga aguda do sistema circulatório (ex. edema pulmonar).

Em relação aos sinais e sintomas relacionados a uma superdose tem-se: hipervolemia e aumento da pressão venosa central e pulmonar, distúrbio de coagulação (sintomas: sangramentos nas articulações, formigamento), hipernatremia (elevado teor de sódio no sangue) e hiperclorémia (elevado teor de cloro no sangue).

Os valores acima dos limites normais: dispneia (dificuldade para respirar) indicando sobrecarga pulmonar; mudança na frequência e débito cardíaco, indicando sobrecarga cardíaca; edemas periféricos (inchaço dos membros superiores e inferiores); possibilidade de edema pulmonar e ganho geral de peso.

A terapia nestes casos envolve as seguintes medidas: descontinuar a infusão, restrição de sódio, administração de saluréticos, forçar a diurese e hemo-filtração. Nestes casos a infusão deve ser interrompida imediatamente e se necessário, administrar diurético.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.**

**Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS  
USO RESTRITO A HOSPITAIS  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS nº: 1.0311.0080  
Resp. Técnico: Caroline Fagundes do Amaral Lenza  
CRF-GO nº 5554



Br 153, Km 3, Conjunto Palmares, Goiânia-GO - CEP: 74775-027  
C.N.P.J.: 01.571.702/0001-98 - Insc. Estadual: 10.001.621-9  
sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br  
Tel.: (62) 3265 6500 - SAC: 0800 646 6500  
Indústria Brasileira



### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA PACIENTE

| Dados da submissão eletrônica |               |                                                                                                  | Dados da petição / notificação que altera a 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                           |
| ---                           | ---           | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | ---                                              | ---           | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | ---               | - Alteração do Responsável Técnico                                                                                                                                                                                | VP/VPS           | 60 MG/ML SOL INFUS CX 30 BOLS PLAS PP TRANS X 500 ML |
| 27/04/2020                    | 1301303/20-3  | 10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12                    | 27/04/2020                                       | 1301303/20-3  | 10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12                    | 27/04/2020        | - Adequação na Escrita da Apresentação<br>- Alteração no item <b>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</b><br>- Adequações no Texto da Bula<br>- Alteração do Responsável Técnico<br>- Alteração nos Dizeres Legais | VP/VPS           | 60 MG/ML SOL INFUS CX 30 BOLS PLAS PP TRANS X 500 ML |
| 15/10/2018                    | 0997129/18-7  | 10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12                    | 15/10/2018                                       | 0997129/18-7  | 10454 – ESPECIFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12                    | 15/10/2018        | Inclusão de informações para atendimento de ofício nº 0933311188/2018, determinado pela Anvisa.<br><br>Correções ortográficas.                                                                                    | VP/VPS           | 60 MG/ML SOL INFUS CX 30 BOLS PLAS PP TRANS X 500 ML |

|            |              |                                                                                              |            |              |                                                                                                 |            |                                    |        |                                                          |
|------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------|
| 21/06/2018 | 0497919/18-2 | 10454 –<br>ESPECIFICO –<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>RDC nº 60/12 | 21/06/2018 | 0497919/18-2 | 10454 –<br>ESPECIFICO<br>– Notificação<br>de Alteração<br>de Texto de<br>Bula – RDC<br>nº 60/12 | 21/06/2018 | Atualização dos<br>dizeres legais. | VP/VPS | 60 mg/ml sol inj<br>cx 30 bols plas PP<br>trans x 500 ml |
| 06/10/2017 | 2085966/17-0 | 10454 –<br>ESPECIFICO –<br>Notificação de<br>Alteração de                                    | 06/10/2017 | 2085966/17-0 | 10454 –<br>ESPECIFICO<br>– Notificação<br>de Alteração                                          | 06/10/2017 | Correção ortográfica.              | VP     | 60 mg/ml sol inj<br>cx 30 bols plas<br>PP trans x 500 ml |

|            |              |                                                                               |            |              |                                                                               |            |                                                                                                                         |    |                                                                                                                       |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |              | Texto de Bula – RDC nº 60/12                                                  |            |              | de Texto de Bula – RDC nº 60/12                                               |            |                                                                                                                         |    |                                                                                                                       |
| 01/07/2016 | 2013377/16-4 | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12 | 01/07/2016 | 2013377/16-4 | 10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12 | 01/07/2016 | Para retificação da Bula PA e OS correta.                                                                               | VP | 60 mg/ml sol inj<br>cx 30 bols plas<br>PP trans x 500 ml                                                              |
| 28/09/2015 | 0860152/15-6 | 10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12   | 28/09/2015 | 0860152/15-6 | 10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12   | 28/09/2015 | Retificação das Apresentações Comerciais                                                                                | VP | 60 mg/ml sol inj<br>cx 30 bols plas<br>PP trans x 500 mL                                                              |
| 25/08/2015 | 0757522/15-0 | 10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12   | 25/08/2015 | 0757522/15-0 | 10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12   | 25/08/2015 | Retificação ao assunto peticionado                                                                                      | VP | 60 mg/ml sol inj<br>cx 12 bols plas<br>trans x 500 ml<br><br>60 mg/ml sol inj<br>cx 30 bols plas<br>PP trans x 500 ml |
| ---        | ---          | 10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12   | ---        | ---          | 10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12   | ---        | <b>Inclusão de Nova Apresentação comercial:</b><br>Solução injetável 60 mg/ml sol inj cx 30 bols plas PP trans x 500 ml | VP | 60 mg/ml sol inj<br>cx 12 bols plas<br>trans x 500 ml<br><br>60 mg/ml sol inj<br>cx 30 bols plas<br>PP trans x 500 ml |
| 19/03/2015 | 0244070/15-9 | 10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.      | 19/03/2015 | 0244070/15-9 | 10454- ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12.      | 19/03/2015 | Alteração de texto de bula conforme a RDC 47/09 e alteração da apresentação comercializada.                             | VP | 60 mg/ml sol inj<br>cx 12 bols plas<br>trans x 500 ml                                                                 |

|            |              |                                                                                                                         |            |              |                                                                                         |            |                                                        |    |                                                       |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------|
|            |              |                                                                                                                         |            |              |                                                                                         |            |                                                        |    |                                                       |
| 06/09/2013 | 0752953/13-8 | 10454-<br>ESPECÍFICO-<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula-<br>RDC 60/12.                                 | 06/09/2013 | 0752953/13-8 | 10454-<br>ESPECÍFICO-<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula-<br>RDC 60/12. | 06/09/2013 | Alteração de texto de<br>bula conforme a<br>RDC 60/12. | VP | 60 mg/ml sol inj<br>cx 12 bols plas<br>trans x 500 ml |
| 11/04/2013 | 0273960/13-7 | 10471-<br>ESPECÍFICO-<br>Inclusão Inicial<br>de Texto de<br>Bula- RDC<br>60/12.                                         | 11/04/2013 | 0273960/13-7 | 10471-<br>ESPECÍFICO-<br>Inclusão<br>Inicial de<br>Texto de Bula-<br>RDC 60/12.         | 11/04/2013 | Adequação a RDC<br>60/12.                              | VP | 60 mg/ml sol inj<br>cx 12 bols plas<br>trans x 500 ml |
| 09/07/2010 | 582352/10-8  | 10273ESPECÍFI<br>CO- Alteração<br>de Texto de<br>Bula (que não<br>possui bula<br>padrão) -<br>Adequação a<br>RDC 47/09. | ---        | ----         | ----                                                                                    | ---        | Alteração inicial a<br>todos os itens da<br>RDC 47/09. | VP | 60 mg/ml sol inj<br>cx 12 bols plas<br>trans x 500 ml |