



Firazyr[®]
(icatibanto)

Shire Farmacêutica Brasil Ltda

Seringas preenchidas de 3 mL

10 mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FIRAZYR®

icatibanto

APRESENTAÇÃO

FIRAZYR é apresentado em seringas preenchidas de 3 mL, contendo acetato de icatibanto equivalente a 30 mg de icatibanto, com êmbolo de bromobutil revestido com polímero de fluorocarbono. A seringa preenchida e uma agulha hipodérmica (25 G, 16 mm, acondicionadas separadamente) são embaladas em um blíster. O blíster está contido em um cartucho.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida com 3 mL contém 37,5 mg de acetato de icatibanto equivalente a 30 mg de icatibanto. Cada mL da solução contém 10 mg de icatibanto.

Ingredientes inativos: hidróxido de sódio, ácido acético, cloreto de sódio e água para injeção.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O FIRAZYR é indicado para o tratamento sintomático de crises agudas de angioedema hereditário em adultos (com deficiência do inibidor da C1-esterase).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados de eficácia foram obtidos a partir de um estudo aberto inicial de Fase II e de dois estudos multicêntricos controlados duplo-cegos e randomizados de Fase III (um controlado com ácido tranexâmico oral como comparador e um controlado por placebo). Os estudos piloto de Fase III foram, desta forma, idênticos quanto ao desenho. Um total de 130 pacientes foram randomizados para receberem uma dose de 30 mg de icatibanto (63 pacientes) ou o medicamento comparador ácido tranexâmico (38 pacientes) ou placebo (29 pacientes). As crises subsequentes do angioedema hereditário foram tratadas em uma extensão aberta. Os pacientes com sintomas de angioedema laríngeo receberam tratamento de rótulo aberto com icatibanto.

Nos estudos da Fase III, o desfecho principal de eficácia foi o período até a manifestação do alívio dos sintomas, usando uma escala analógica visual (VAS). Em ambos os estudos, os pacientes tratados com icatibanto apresentaram um período médio mais rápido para manifestação do alívio dos sintomas (2,0 e 2,5 horas, respectivamente), quando comparados com o ácido tranexâmico (12,0 horas) e placebo (4,6 horas). O efeito do tratamento do icatibanto foi confirmado pelos desfechos secundários de eficácia.

A tabela seguinte mostra os resultados dos dois estudos piloto.

Estudo Clínico Controlado do FIRAZYR versus ácido tranexâmico ou placebo: Resultados de Eficácia					
ESTUDO 1			ESTUDO 2		
	icatibanto	ácido tranexâmico		icatibanto	Placebo
Número de sujeitos na população ITT	36	38	Número de sujeitos na população ITT	27	29

Estudo Clínico Controlado do FIRAZYR versus ácido tranexâmico ou placebo: Resultados de Eficácia					
ESTUDO 1			ESTUDO 2		
	icatibanto	ácido tranexâmico		icatibanto	Placebo
VAS basal (mm)	63,7	61,5	VAS basal (mm)	69,3	67,7
Alteração em relação ao valor basal em 4 horas	-41,6	-14,6	Alteração em relação ao valor basal em 4 horas	-44,8	-23,5
Diferença entre os tratamentos (95% de IC, valor <i>p</i>)	-27,8 (-39,4;-16,2) <i>p</i> <0,001		Diferença entre os tratamentos (95% de IC, valor <i>p</i>)	-23,3 (-37,1;-9,4) <i>p</i> = 0,002	
Alteração em relação ao valor basal em 12 horas	-54,0	-30,3	Alteração em relação ao valor basal em 12 horas	-54,2	-42,4
Diferença entre os tratamentos (95% de IC, valor <i>p</i>)	-24,1 (-33,6;-14,6) <i>p</i> <0,001		Diferença entre os tratamentos (95% de IC, valor <i>p</i>)	- 15,2 (-28,6, -1,7) <i>p</i> = 0,028	
Tempo médio para manifestação do alívio do sintoma (horas)			Tempo médio para manifestação do alívio do sintoma (horas)		
Todas as crises (N=74)	2,0	12,0	Todas as crises (N=56)	2,5	4,6
Taxa de resposta (% IC) em 4 horas após o início do tratamento			Taxa de resposta (% IC) em 4 horas após o início do tratamento		
Todas as crises (N=74)	80,0 (63,1;91,6)	30,6 (16,3;48,1)	Todas as crises (N=56)	66,7 (46,0; 83,5)	46,4 (27,5;66,1)

Tempo médio até a manifestação do alívio do sintoma: todos os sintomas (horas): Dor abdominal Inchaço na pele Dor na pele	1,6 2,6 1,5	3,5 18,1 12,0	Tempo médio até a manifestação do alívio do sintoma: todos os sintomas (horas): Dor abdominal Inchaço na pele Dor na pele	2,0 3,1 1,6	3,3 10,2 9,0
Tempo médio até o alívio quase completo do sintoma (horas)			Tempo médio até o alívio quase completo do sintoma (horas)		
Todas as crises (N=74)	10,0	51,0	Todas as crises (N=56)	8,5	19,4
Tempo médio até a regressão dos sintomas, por paciente (horas)			Tempo médio até a regressão dos sintomas, por paciente (horas)		
Todas as crises (N=74)	0,8	7,9	Todas as crises (N=56)	0,8	16,9
Tempo médio até a melhora geral do paciente, por médico (horas)			Tempo médio até a melhora geral do paciente, por médico (horas)		
Todas as crises (N=74)	1,5	6,9	Todas as crises (N=56)	1,0	5,7

126 pacientes foram tratados na fase de extensão aberta para um total de 714 crises independentes. Os resultados de eficácia foram similares àqueles na fase controlada dos estudos. A maioria das crises (88,2% no Estudo 2 e 89,8% no Estudo 1) em ambos os estudos exigiu somente uma dose única de icatibanto.

Um total de 38 pacientes foi tratado para um total de 78 crises do angioedema hereditário que comprometeram a laringe. Os resultados foram, novamente, similares aos pacientes com crises de angioedema hereditário que não atingiram a laringe com um tempo médio até o início da regressão dos sintomas de 0,6-1,0 horas (fase controlada).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O angioedema hereditário (uma doença autossômica dominante) é causado pela ausência ou deficiência do inibidor da C1-esterase. As crises de angioedema são acompanhadas por um aumento da liberação da bradicinina, que é um mediador-chave no desenvolvimento do quadro clínico.

O angioedema hereditário manifesta-se com crises intermitentes de edema subcutâneo e/ou da submucosa que envolve o trato respiratório superior, a pele e o trato gastrointestinal. Uma crise geralmente dura entre 2 e 5 dias.

O icatibanto é um antagonista seletivo competitivo do receptor da bradicinina do tipo 2 (B2). É um decapeptídeo sintético com uma estrutura semelhante à bradicinina, porém com 5 aminoácidos não proteínogênicos. No angioedema hereditário, as concentrações elevadas de bradicinina são o mediador-chave no desenvolvimento do edema.

Em indivíduos jovens saudáveis, o icatibanto, administrado em doses de 0,8 mg/kg durante 4 horas; 1,5 mg/kg/dia ou 0,15 mg/kg/dia durante 3 dias, preveniu o desenvolvimento de hipotensão induzida pela bradicinina, vasodilatação e taquicardia reflexa. O icatibanto demonstrou ser um antagonista competitivo quando a dose desafio da bradicinina foi aumentada em 4 vezes.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do icatibanto foi extensivamente caracterizada por estudos que usam tanto a administração intravenosa como subcutânea em voluntários saudáveis e pacientes com angioedema hereditário. O perfil farmacocinético do icatibanto em pacientes com angioedema hereditário é similar àquele dos voluntários saudáveis.

Absorção: Após a administração subcutânea, a biodisponibilidade absoluta do icatibanto é de 97%. O tempo até a concentração máxima é de aproximadamente 30 minutos.

Distribuição: O volume de distribuição (Vd) do icatibanto é de aproximadamente 20-25 L. A ligação às proteínas plasmáticas é de 44%.

Eliminação: O icatibanto é, principalmente, eliminado através do metabolismo, sendo menos de 10% da dose eliminada na urina como droga inalterada. O *clearance* é de, aproximadamente, 15-20 L/h e independente da dose. A meia-vida plasmática terminal é de, aproximadamente, 1-2 horas.

Metabolismo: O icatibanto é extensivamente metabolizado pelas enzimas proteolíticas para metabólitos inativos que são, principalmente, excretados na urina.

Os estudos *in vitro* confirmaram que o icatibanto não é degradado pelas vias metabólicas oxidativas e não é um inibidor das principais isoenzimas do citocromo P450 (CYP) (CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4) e nem um indutor do CYP 1A2 e 3A4.

Populações Especiais: Os dados sugerem um declínio no *clearance* relacionado com a idade resultando em aproximadamente 50-60% de maior exposição em pacientes idosos (75-80 anos) quando comparados com um paciente com 40 anos. Os dados sugerem que o sexo e peso não possuem uma influência significativa na farmacocinética do icatibanto.

Dados limitados sugerem que a exposição ao icatibanto não é influenciada pela insuficiência hepática ou renal. A influência da raça na farmacocinética do icatibanto não foi avaliada. Não existem dados farmacocinéticos em crianças.

Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos de doses repetidas de até 6 meses de duração em ratos e de até 9 meses em cães. Tanto em ratos como em cães, houve uma correlação dose-relacionada na diminuição dos níveis de hormônios sexuais circulantes e o uso repetido de icatibanto atrasou a maturação sexual de forma reversível.

As exposições diárias máximas definidas pela área abaixo da curva (AUC) nos Níveis de Efeitos Adversos Não Observados (NOAEL) no estudo de 9 meses em cães foram 2,3 vezes a AUC em seres humanos após uma dose subcutânea de 30 mg. NOAEL não foi mensurado no estudo realizado com ratos, no entanto, todos os achados desse estudo demonstram que os efeitos nos ratos tratados foram totalmente ou parcialmente reversíveis. Foi observada hipertrofia da glândula adrenal em todas as doses testadas em ratos. Essa hipertrofia da glândula adrenal se mostrou reversível após a descontinuação do tratamento com icatibanto. A relevância clínica dos achados nas glândulas adrenais é desconhecida. Icatibanto não exerceu efeitos na fertilidade de camundongos machos (dose máxima de 80,8 mg/kg/dia) e ratos machos (dose máxima de 10 mg/kg/dia).

Não foram realizados até o momento estudos de longo prazo para determinar o potencial carcinogênico do icatibanto.

Em uma bateria padrão de testes *in vitro* e *in vivo*, o icatibanto não demonstrou ser genotóxico.

O icatibanto não demonstrou ser teratogênico quando administrado por injeção subcutânea durante o desenvolvimento embrionário e fetal precoce em rato (dose máxima de 25 mg/kg/dia) e coelho (dose máxima 10 mg/kg/dia). O icatibanto é um antagonista potente da bradicinina e, portanto, em doses elevadas, o tratamento pode ter efeitos sobre o processo de implantação no útero e a estabilidade uterina subsequente na fase inicial da gravidez. Esses efeitos uterinos também se manifestam na fase mais avançada da gravidez, onde o icatibanto apresenta um efeito tocolítico que resulta no atraso do parto no rato, com aumento do sofrimento fetal e morte perinatal em doses elevadas (10 mg/kg/dia).

O icatibanto não provocou qualquer alteração na condução cardíaca *in vitro* (canal hERG) ou *in vivo* em cães normais ou em vários modelos caninos (ritmo ventricular, esforço físico e ligação coronária), em que não foram observadas alterações hemodinâmicas associadas. O icatibanto demonstrou agravar a isquemia cardíaca induzida em vários modelos não clínicos, embora um efeito negativo não tenha sido apresentado na isquemia aguda.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Autoadministração: Para pacientes que nunca receberam FIRAZYR, o primeiro tratamento deve ser administrado em uma unidade de saúde sob orientação de um médico especialista. No caso de alívio insuficiente ou recorrência de sintomas após a autoadministração, é recomendado que o paciente procure orientação médica e que as doses subsequentes sejam administradas em unidade de saúde. Pacientes sofrendo crises laríngeas, após a administração da injeção, devem sempre procurar orientação médica e ficar sob observação em unidade de saúde.

Doença cardíaca isquêmica: Na vigência de doença isquêmica, uma piora da função cardíaca e uma redução no fluxo sanguíneo coronário poderiam teoricamente surgir decorrente do antagonismo do receptor de bradicinina

do tipo 2. Deve-se tomar cuidado, portanto, na administração de FIRAZYR em pacientes com doença cardíaca isquêmica aguda ou angina *pectoris* instável.

Acidente vascular cerebral: Apesar de existir evidência que apóie um efeito benéfico do bloqueio do receptor B2 imediatamente após um acidente vascular cerebral, há a possibilidade teórica de que o icatibanto possa atenuar os efeitos positivos neuroprotetores de fase tardia da bradicinina. Desta forma, deve-se tomar cuidado na administração de icatibanto a pacientes nas semanas seguintes a um acidente vascular cerebral.

Fertilidade, Gravidez e Lactação: Gravidez Categoria C. Não existem dados clínicos sobre a exposição ao icatibanto durante a gravidez. Estudos em animais demonstraram efeitos sobre a implantação uterina e sobre o parto, porém o risco potencial para o ser humano é desconhecido.

O FIRAZYR deve ser usado durante a gravidez, somente se o benefício justificar o potencial risco para o feto (p.e. para o tratamento de crises laríngeas que colocam em risco a vida).

Em ratos e cães prematuros, o uso repetido de icatibanto resultou em efeitos em órgãos reprodutivos. Icatibanto não exerceu efeito na fertilidade de camundongos e ratos machos.

O icatibanto é excretado no leite de ratas durante a lactação a concentrações similares às aquelas verificadas no sangue materno. Não foram detectados efeitos no desenvolvimento pós-natal de filhotes de rato.

É desconhecido se o icatibanto é eliminado no leite humano, porém, recomenda-se que as mulheres que estejam amamentando e que precisem tomar o FIRAZYR não amamentem nas 12 horas subsequentes ao tratamento.

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

Capacidade de dirigir e operar máquinas: O FIRAZYR possui influência mínima ou moderada sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Fadiga, letargia, cansaço, sonolência e tontura foram raramente registrados após o uso do FIRAZYR. Esses sintomas podem ocorrer como resultado de uma crise de angioedema hereditário. Entretanto, uma relação casual ao uso do FIRAZYR não pode ser excluída. Recomenda-se não dirigir e a não operar máquinas, caso sintam cansaço ou tontura.

População pediátrica: A segurança e eficácia de FIRAZYR em crianças de 0-18 anos não foram estabelecidas. Dados pediátricos não estão disponíveis.

Pacientes idosos: A informação disponível sobre pacientes com mais de 65 anos de idade é limitada. Os pacientes idosos demonstraram um aumento da exposição sistêmica ao icatibanto. A relevância deste fato quanto à segurança do FIRAZYR é desconhecida.

Insuficiência hepática: Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal: Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são esperadas interações medicamentosas farmacocinéticas envolvendo o sistema CYP450.

A administração concomitante de FIRAZYR e inibidores da ECA não foi estudada. Os inibidores da ECA são contraindicados em pacientes com angioedema hereditário devido ao possível aumento dos níveis de bradicinina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar entre 2 e 8°C. Não congelar. FIRAZYR é válido por 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

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.

Aparência: A solução deve ser transparente e incolor e livre de partículas visíveis. Somente para uso único.

O produto não utilizado ou qualquer resíduo deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de FIRAZYR é uma injeção subcutânea de 30 mg.

FIRAZYR deve ser utilizado sob a orientação de um profissional da saúde. FIRAZYR pode ser autoadministrado ou administrado por um cuidador apenas após treinamento em técnicas de injeção subcutânea, por um profissional da saúde.

A decisão de se iniciar a autoadministração de FIRAZYR só pode ser tomada por médico especialista em diagnóstico e tratamento de angioedema hereditário. Pacientes com crise laríngea devem ser monitorados após a injeção, em unidade de saúde apropriada, até que seu médico considere seguro conceder-lhes a alta.

O FIRAZYR é indicado para a administração via subcutânea, preferencialmente na área abdominal. Somente para uso único.

FIRAZYR solução para injeção deve ser administrado lentamente devido ao grande volume a ser administrado (3 mL).

Na maioria dos casos, uma única injeção de FIRAZYR é suficiente para tratar uma crise. No caso de alívio insuficiente ou recorrência dos sintomas, uma segunda injeção de FIRAZYR pode ser administrada após 6 horas. Se a segunda injeção produzir um alívio insuficiente ou se for observada a recorrência dos sintomas, uma terceira injeção de FIRAZYR pode ser administrada passadas mais 6 horas. Não devem ser administradas mais de 3 injeções de FIRAZYR em um período de 24 horas.

Nos estudos clínicos, não foram administradas mais do que 8 injeções de FIRAZYR por mês.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança do icatibanto foi estabelecida em 1304 pacientes tratados com várias doses, posologias e vias de administração durante os estudos da Fase I-III em várias indicações.

Sessenta e três pacientes (angioedema hereditário) receberam o icatibanto em dois estudos de Fase III para tratamento de uma crise na fase controlada e 126 pacientes foram tratados na fase aberta.

Quase todos os pacientes que foram tratados com injeção subcutânea de icatibanto nos estudos clínicos desenvolveram reações no local da injeção (caracterizadas por equimoses, hematoma, hiperestesia, dormência, edema, sensação de pressão, ardor, prurido, irritação da pele, inchaço, dor, coceira, eritema e sensação de queimação). Essas reações foram, em geral, de gravidade leve, temporárias e tratadas sem outras intervenções.

A frequência das reações adversas indicada na Tabela 1 é definida usando a seguinte classificação:

Muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$).

Observação: Devido ao número reduzido de pacientes, cada um dos eventos incomuns foi registrado em um único paciente.

Tabela 1: Reações adversas registradas com o icatibanto nos estudos clínicos da fase III.

	Reações Adversas		
	Muito comum	Comum	Incomum
Distúrbios congênitos, familiares e genéticos		Angioedema hereditário*	
Distúrbios gastrointestinais		Náusea	Vômito
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Reações no local da injeção (caracterizadas por irritação da pele, inchaço, dor, prurido, eritema e sensação de queimação)	Pirexia	Astenia, fadiga
Infecções e infestações			Herpes zoster, faringite
Lesão, intoxicação e complicações decorrentes das intervenções			Contusão
Alterações clínicas e laboratoriais		Aumento dos níveis de creatinina fosfoquinase sanguínea, aumento do tempo de protrombina, aumentos dos níveis de transaminase	Aumento de peso, aumento de glicose sanguínea, teste de função hepática anormal
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Hiperuricemia, hiperglicemia
Distúrbios músculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			Espasmos musculares
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura, cefaleia	
Distúrbios renais e urinários			Proteinúria
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			Asma, tosse, congestão nasal
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Erupção da pele, prurido, eritema	Urticária generalizada
Distúrbios vasculares			Vasodilatação

*As crises de angioedema hereditário foram registradas como reações adversas; entretanto, com base no período da ocorrência, a maioria foi de crises recorrentes e não foi relacionada ao tratamento com FIRAZYR.

Autoadministração: Em um estudo aberto, o perfil de segurança de pacientes que autoadministraram FIRAZYR foi semelhante ao dos pacientes que tiveram o medicamento administrado por profissionais de saúde.

Imunogenicidade

Através de tratamentos repetidos em estudos Controlados de fase 3, foram observados raros casos de positividade temporária de anticorpos anti-icatibanto. A eficácia de icatibanto foi mantida para todos os pacientes. Um paciente tratado com FIRAZYR teve resultado positivo para anticorpos anti-icatibanto antes e depois do tratamento. Esse paciente foi acompanhado por 5 meses e todas as amostras adicionais tiveram resultado negativo para anticorpos anti-icatibanto. Nenhuma reação anafilática ou de hipersensibilidade foi relatada com o uso de FIRAZYR.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <https://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmlogin.asp>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existem informações clínicas a respeito de superdose.

Uma dose de 3,2 mg/kg via intravenosa (aproximadamente 8 vezes a dose terapêutica) causou eritema temporário, prurido, rubor ou hipotensão em indivíduos saudáveis. Não foi necessária intervenção terapêutica.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.6979.0003

Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes
CRF/SP: 10.616

Fabricado por:

Rentschler Biotechnologie GmbH
Laupheim - Alemanha

Embalado por:

DHL Supply Chain (Netherlands) B.V.
Nijmegen - Holanda
ou
Rentschler Biotechnologie GmbH
Laupheim - Alemanha

Importado por:

Shire Farmacêutica Brasil Ltda.

Av. Das Nações Unidas, 14.171 – 5º andar

São Paulo – SP – CEP 04794-000

CNPJ: 07.898.671/0001-60

SAC 0800 773 8880

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2015	0874874/15-8	10218 MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do Prazo de Validade	04/06/2018	- Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	10 mg/mL
18/04/2018	0304371/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2018	0304371/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2018	- Reações adversas - Dizeres Legais	VPS	10 mg/mL
16/12/2015	1093268/15-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2015	1093268/15-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2015	- Reações adversas - Superdose	VPS	10 mg/mL
16/11/2011	0998631/11-6	10278 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de bula	16/11/2011	0998631/11-6	10278 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de bula	14/10/2014	- Características farmacológicas - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS	10 mg/mL
18/11/2013	0965207/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/11/2013	0965207/13-8	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/11/2013	N/A	VPS	10 mg/mL