

**BULA PACIENTE**

**CYMEVIR<sup>®</sup>**

**HALEX ISTAR**

**SOLUÇÃO INJETÁVEL**

**1 mg/mL**

# Cymevir®

ganciclovir sódico



## APRESENTAÇÕES:

Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 bolsa plástica de 100mL.

Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 bolsa plástica de 250mL.

Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 bolsa plástica de 500mL.

## VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA E INDIVIDUALIZADA SISTEMA FECHADO – SOLUFLEX® (PP) USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO:

Cymevir® (ganciclovir sódico 0,1%)

Cada mL da solução contém:

ganciclovir sódico (D.C.B.: 04395).....1,09 mg\*

Excipientes: cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, e água para injetáveis.

\*Equivalente a 1 mg de ganciclovir base.

## Conteúdo eletrolítico:

Sódio (Na+) .....154 mEq/L

Cloreto (Cl-).....154 mEq/L

pH:.....4,5 a 7,0

Osmolaridade:.....315,9 mOsm/L

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

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

Este medicamento é indicado nas seguintes situações:

- manutenção do tratamento de retinite (inflamação de retina) causada por citomegalovírus (CMV) em pacientes portadores do vírus da AIDS, desde que a retinite esteja estável após terapia de indução;
- para a prevenção e tratamento de infecções por citomegalovírus (CMV) em pacientes imunodeprimidos;
- prevenção de doença causada por CMV em pacientes portadores do vírus da AIDS com risco de desenvolver essa doença;
- em pacientes que receberam transplante de órgãos sólidos.

O citomegalovírus (CMV) é um vírus que pode infectar qualquer parte do corpo, incluindo a retina do olho, causando a retinite (inflamação de retina) e problemas com acuidade visual (clareza na percepção da visão).

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Cymevir® é o nome comercial para o ganciclovir sódico, uma droga antiviral, ativa contra o citomegalovírus.

A solução estéril de Cymevir®, destina-se exclusivamente à administração intravenosa. Cada bolsa contém 100mg, 250 mg e 500 mg de ganciclovir. O nome químico do ganciclovir é 9- (1,3-Dihidroxi-2-propoximetil) guanina. O ganciclovir tem sido referido, também, como DHPG.

O ganciclovir é um nucleosídeo sintético que inibe a replicação dos herpes vírus, tanto in vitro como in vivo. Os vírus humanos sensíveis ao ganciclovir incluem os citomegalovírus (CMV), os vírus herpes simples 1 e 2 (HSV-1, HSV-2), o herpes vírus humano tipo 6, 7 e 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8) o vírus de Epstein-Barr (EBV) e o vírus da Varicela Zoster (VZV) e o vírus da Hepatite B. Os estudos clínicos têm se limitado à avaliação da eficácia na infecção por citomegalovírus.

Nas células infectadas o ganciclovir causa inibição da síntese do DNA viral. A possibilidade de resistência viral deve ser considerada em pacientes que demonstrem pouca resposta clínica ou excreção viral persistente. A resistência do CMV ao ganciclovir é rara (aproximadamente 1%), mas tem sido observada em pacientes com AIDS e com retinite por CMV que nunca receberam terapia com ganciclovir.

O volume de distribuição de ganciclovir após administração intravenosa está correlacionado com o peso corpóreo.

Quando administrado i.v. o ganciclovir exibe uma farmacocinética linear estendendo-se de 1,6-5,0 mg/kg.

A excreção renal da droga inalterada, por filtração glomerular e secreção tubular, é a principal via de eliminação do **Cymevir®**.

#### **Farmacocinética em Situações Clínicas Especiais:**

##### **Pacientes com disfunção renal**

A farmacocinética o **Cymevir®** i.v. foi avaliada em 10 pacientes imunossuprimidos com disfunção renal que receberam doses de 1,25-5mg/kg.

##### **Pacientes em hemodiálise**

A hemodiálise reduz a concentração plasmática do **Cymevir®** em cerca de 50% após a administração i.v. Durante a hemodiálise intermitente, o *clearance* estimado do ganciclovir variou de 42 a 92mL/min, resultando em uma meia-vida de 3,3 a 4,5 horas. O *clearance* estimado do ganciclovir para a diálise contínua foi menor (4,0 a 29,6mL/min), mas resultou numa eliminação maior do ganciclovir no intervalo entre as doses. Para a hemodiálise intermitente, a fração de eliminação do ganciclovir numa sessão de diálise variou de 50% a 63%.

##### **Crianças**

A farmacocinética do ganciclovir foi estudada em 27 neonatos com idade entre 2-49 dias com dose intravenosa de 4 mg/Kg e 6 mg/Kg. Os *clearances* sistêmicos foram comparáveis àqueles observados em adultos com função renal normal. A farmacocinética do ganciclovir foi também avaliada em 10 crianças com função renal normal, idade de 9 meses a 12 anos. As características farmacocinéticas do ganciclovir foram às mesmas após dose única ou múltipla (a cada 12 horas) de administração intravenosa (5 mg/Kg).

##### **Idosos**

Não existem dados disponíveis para adultos com idade acima de 65 anos.

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

Você não deve utilizar **Cymevir®** se tem alergia conhecida a ganciclovir, aciclovir, valaciclovir, valganciclovir ou a qualquer outro componente da fórmula.

**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?**

Em testes pré-clínicos **Cymevir®** mostrou-se mutagênico, teratogênico e carcinogênico. Deve ser considerado, portanto, um potencial teratogênico e carcinogênico. É provável que o **Cymevir®** cause inibição, temporária ou permanente, da espermatogênese.

Leucopenia grave (diminuição dos leucócitos do sangue), neutropenia (diminuição dos neutrófilos do sangue), anemia e trombocitopenia (diminuição das plaquetas do sangue), pancitopenia (diminuição global de elementos do sangue como glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas), mielossupressão e anemia aplástica (deficiência na produção das células sanguíneas) foram observadas em pacientes tratados com **Cymevir®**. A terapia com **Cymevir®** não deve ser iniciada se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a 500 células/mcL ou a contagem de plaquetas for inferior a 25.000 células/mcL ou hemoglobina menor que 8 g/dL. É recomendado que as células sanguíneas e as plaquetas sejam monitoradas durante a terapia com **Cymevir®**. Em pacientes com leucopenia grave, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia, é recomendado que o tratamento com fatores de crescimento hematopoiético e/ou interrupção da dose seja considerado.

Em pacientes com alteração da função renal, ajustes na dose baseados no *clearance* de creatinina são necessários (Ver em **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**). Convulsões, sedações, tonturas, ataxia (falta de coordenação dos movimentos) e/ou confusão podem ocorrer em pacientes recebendo **Cymevir®**. Se ocorrerem, tais efeitos poderão alterar tarefas que necessitem de concentração incluindo habilidade para dirigir automóveis e operar máquinas.

**Convulsões têm sido relatadas em pacientes tomando imipenem-cilastina e ganciclovir. O **Cymevir®** não deve ser utilizado concomitantemente com imipenem-cilastina, a menos que os potenciais benefícios superem os riscos.** (Ver em **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

**Zidovudina e **Cymevir®** têm cada um, o potencial de causar neutropenia e anemia. Alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante com dose plena.** (Ver em **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

**A concentração plasmática de didanosina pode aumentar durante o tratamento concomitante com **Cymevir®** portanto, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade da didanosina** (Ver em **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**).

**O uso concomitante de outras drogas sabidamente mielossupressoras ou associadas com lesão renal e Cymevir® pode resultarem toxicidade adicional (Ver em 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?).**

**Categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

Estudos experimentais em animais têm mostrado toxicidade reprodutiva, com defeitos de nascimento ou outros efeitos no desenvolvimento do embrião/feto, no curso da gestação ou no desenvolvimento peri ou pós-natal. Como a teratogenicidade tem sido observada em estudos animais, mulheres em idade fértil devem ser orientadas para a utilização de algum método anticoncepcional efetivo durante o tratamento. Pacientes do sexo masculino devem ser orientados para a utilização de um método anticoncepcional de barreira durante o tratamento, por pelo menos 90 dias após o término do tratamento com Cymevir®. A segurança do Cymevir® para uso na gravidez não está estabelecida. O uso de Cymevir® deve ser evitado em mulheres grávidas, a não ser que os benefícios para a mãe superem os potenciais riscos para o feto. O desenvolvimento peri e pós-natal do recém-nascido não tem sido estudado com a valganciclovir ou com o Cymevir® mas a possibilidade do ganciclovir sódico ser excretado no leite materno não pode ser descartada. Entretanto, a decisão entre a descontinuação da droga ou da amamentação, não deve ser tomada levando-se em consideração os potenciais benefícios do Cymevir® para a mãe.

**Idosos:** como pacientes idosos têm disfunção renal com frequência, Cymevir® deve ser administrado a pacientes idosos com especial consideração pela sua função renal. (Ver em 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Dosagens especiais: Pacientes com disfunção renal).

**Crianças:** a eficácia e segurança do ganciclovir sódico em pacientes pediátricos não estão estabelecidas, incluindo o uso de Cymevir® para tratamento de infecções congênicas ou neonatais por CMV. O uso do Cymevir® em crianças requer cuidado devido ao potencial carcinogênico a longo prazo e a toxicidade na reprodução. Os benefícios do tratamento devem ser considerados em relação aos riscos (Ver em 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? Farmacocinética em situações clínicas especiais).

**Pacientes com insuficiência renal:** em pacientes com alteração da função renal, ajustes na dose baseados no *clearance* de creatinina são necessários.

### **Interações Medicamentosas**

A adesão do ganciclovir sódico às proteínas plasmáticas é de apenas 1 a 2%, interações de drogas envolvendo reposição de sítios de adesão não são esperadas.

Probenecida: pode aumentar a concentração sérica de ganciclovir sódico. Estas alterações resultam de uma interação entre as drogas com uma competição pela excreção tubular renal.

Zidovudina: em associação com Cymevir® podem causar neutropenia e anemia, alguns pacientes podem não tolerar a terapia concomitante com doses plenas.

Didanosina: a concentração plasmática da didanosina aumentou de forma importante quando administrado junto com Cymevir®. Com doses de Cymevir® I.V. de 5 e 10 mg/Kg/dia, observou-se um aumento da AUC da didanosina que variou de 38% a 67%. Este aumento não pode ser explicado pela competição pela excreção tubular renal, uma vez que há um aumento na dose de didanosina excretada. Este aumento pode ser devido a um aumento da biodisponibilidade e/ou diminuição do metabolismo. Não há nenhum efeito clinicamente significativo na concentração do ganciclovir sódico. Entretanto, devido ao aumento na concentração plasmática da didanosina na presença do Cymevir®, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto à toxicidade da didanosina (ex.: pancreatite).

Imipenem-Cilastatina: convulsões generalizadas têm sido relatadas em pacientes que receberam imipenem-cilastatina e ganciclovir. Essas drogas não devem ser utilizadas concomitantemente a menos que os benefícios potenciais se sobreponham aos riscos.

Pode haver aumento de toxicidade com outras drogas mielossupressoras ou associada à disfunção renal.

Zalcitabina: a zalcitabina aumentou a AUC<sub>0-8</sub> do Cymevir®. Não houve nenhuma mudança estatisticamente significativa em outros parâmetros farmacocinéticos avaliados. Adicionalmente, não houve nenhuma mudança clinicamente relevante na farmacocinética da zalcitabina na presença do ganciclovir sódico, embora um pequeno aumento na taxa de eliminação constante tenha sido observado.

Estavudina: nenhuma interação estatisticamente significativa foi observada quando a estavudina e o Cymevir® foram administrados conjuntamente.

Trimetoprima: a trimetoprima diminui de forma estatisticamente significativa o *clearance* renal do Cymevir® em 16,3% e isto estava associado com a diminuição terminal, com correspondente aumento na meia-vida de 15%. No entanto, estas alterações provavelmente não são clinicamente significantes. A única mudança estatisticamente significativa nos parâmetros farmacocinéticos da trimetoprima quando administrada juntamente com Cymevir®, foi um aumento na C<sub>mín.</sub> Entretanto, isto provavelmente não é clinicamente significativo e nenhum ajuste na dose é recomendado.

Ciclosporina: não há evidências de que a administração do Cymevir® afete a farmacocinética da ciclosporina baseado numa comparação das concentrações de vale da ciclosporina. Entretanto, houve alguma evidência de aumento nos valores máximos de creatinina sérica após o início da terapia com Cymevir®.

Micofenolato de mofetila: baseado nos resultados de administração de dose única nas doses recomendadas de ganciclovir i.v. e micofenolato de mofetila e dos efeitos conhecidos da lesão renal na farmacocinética do MMF e do ganciclovir sódico, podemos antecipar que a coadministração destas duas drogas (as quais têm o potencial para competir pela excreção tubular renal) resultará num aumento das concentrações do ácido micofenólico (MPAG) e do ganciclovir sódico.

Nenhuma alteração substancial na farmacocinética do ácido micofenólico é prevista e nenhum ajuste na dose do MMF é necessário. Em pacientes com lesão renal nos quais o MMF e o Cymevir®, são coadministrados, a dose recomendada do ganciclovir sódico deve ser estabelecida de acordo com as dosagens especiais e os pacientes monitorados cuidadosamente.

Outras potenciais interações medicamentosas:

A toxicidade deve ser considerada quando o Cymevir®, é coadministrado com outras drogas mielossupressoras ou associados com lesão renal (tais como dapsona, pentamidina, fluocitosina, vincristina, vimblastina, adriamicina, anfotericina B, análogos nucleosídicos e hidroxiuréia). Entretanto, estas drogas devem ser consideradas para uso concomitante quando os potenciais benefícios superam os riscos.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Cymevir® deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

**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.**

**Após aberto, usar imediatamente.**

Depois de aberto este medicamento, por ser de caráter estéril, não se pode em hipótese alguma a guarda e conservação das soluções utilizadas, devendo as mesmas serem descartadas. Antes de serem administradas as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária. Não utilizar se detectadas partículas ou algum tipo de precipitado.

Características do produto: Este medicamento é um líquido límpido, incolor e inodoro.

Isento de partículas estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

O modo correto de aplicação e administração do medicamento é pela via intravenosa.

Antes de serem administradas as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária.

**Via de administração:** intravenosa e individualizada.

**Uso adulto.**

**Dose padrão para prevenção em receptores de transplante:**

Tratamento de indução: 5 mg/kg dado por infusão intravenosa durante uma hora, a cada 12 horas por 7-14 dias em pacientes com função renal normal.

Tratamento de manutenção: 5mg/kg administrado por infusão intravenosa durante uma hora, uma vez por dia por uma semana ou 6mg/kg uma vez ao dia em 5 dias por semana.

**Dose padrão para tratamento de retinite por CMV:**

Tratamento de indução: 5mg/kg administrada por infusão intravenosa durante 1 hora, a cada 12 horas por 14 -21 dias em pacientes com função renal normal.

Tratamento de manutenção: 5mg/kg administrado por infusão intravenosa durante 1 hora, 1 vez por dia 7dias/semana ou 6mg/kg 1 vez ao dia por 5 dias/semana.

### Dosagens especiais:

**Pacientes com disfunção renal:** a dose do Cymevir® deve ser modificada como mostrado na tabela abaixo: Clearance de creatinina pode ser calculado pela creatinina sérica pela sua fórmula:

$$\text{Pacientes do sexo masculino} = \frac{(140 - \text{idade [em anos]}) \times (\text{peso [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica [mmol/L]})}$$

Para pacientes do sexo feminino = 0,85 x valor para o sexo masculino

| Clarence de creatinina | Dose de indução                                | Dose de manutenção                             |
|------------------------|--|--|
| ≥ 70mL/min             | 5mg/Kg a cada 12h                              | 5mg/Kg/dia                                     |
| 50 – 69mL/min          | 2,5mg/Kg a cada 12h                            | 2,50mg/Kg/dia                                  |
| 24 - 49mL/min          | 2,5mg/Kg/dia                                   | 1,25mg/Kg/dia                                  |
| 10 – 24mL/min          | 1,25mg/Kg/dia                                  | 0,625mg/Kg/dia                                 |
| < 10mL/min             | 1,25 mg/Kg 3X por semana depois da hemodiálise | 0,625mg/Kg 3X por semana depois da hemodiálise |

**Idosos:** a dose de ganciclovir sódico deve ser ajustada considerando sua condição renal.

Recomenda-se modificações da dosagem em pacientes com diminuição renal; a creatinina sérica ou clearance de creatinina devem ser monitorados cuidadosamente.

Pacientes com leucopenia, leucopenia grave, anemia e trombocitopenia:

Leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, mielossupressão e anemia aplásica são observados em pacientes tratados com ganciclovir.

Como pacientes idosos têm disfunção renal com frequência, Cymevir® deve ser administrado a pacientes idosos com especial consideração pela sua condição renal (Ver em “6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Dosagens especiais: Pacientes com disfunção renal”).

**Crianças:** a eficácia e segurança do ganciclovir sódico em pacientes pediátricos não está estabelecida, incluindo o uso de Cymevir® para tratamento de infecções congênitas ou neonatais por CMV. O uso do Cymevir® em crianças requer extremo cuidado devido ao potencial carcinogênico a longo prazo e toxicidade na reprodução. Os benefícios do tratamento devem ser considerados em relação aos riscos (Ver em “2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? Farmacocinética em situações clínicas especiais”).

### Duração do tratamento a critério médico.



**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?

Dor de cabeça, confusão e sepsse ocorrem com frequência em pacientes tratados com Cymevir®.

Os seguintes efeitos adversos podem ocorrer em pacientes tratados com ganciclovir sódico. Alguns deles podem ser devidos a doença de base.

Em pacientes transplantados tratados com Cymevir® a elevação da creatinina sérica (>2,5 mg/dl) foi muito frequente. Em receptores de medula óssea, a neutropenia <1000 células/μl foi mais frequente em pacientes tratados com Cymevir®, do que no grupo controle.

**Sistema hematológico e linfático:** leucopenia, anemia, eosinofilia (aumento da concentração de eosinófilos no sangue), anemia hipocrômica (diminuição do teor de hemoglobina nos eritrócitos), depressão medular, pancitopenia e trombocitopenia.

Sistema digestivo: dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia (indigestão), disfagia (dificuldade de deglutição), eructação, incontinência fecal, flatulência, hemorragia, alterações nos exames de função hepática, ulceração de mucosa, náuseas, distúrbios da língua, vômitos e pancreatite.

**Efeitos sistêmicos:** aumento do abdome, anorexia, astenia (fraqueza), celulite, dor no peito, edema, febre, dor de cabeça, infecção, abscesso (pus) no local da injeção, hemorragia no local da injeção, reação inflamatória no local da injeção, mal-estar, dor, reação de fotossensibilidade e sepse (infecção generalizada).

**Cardiovascular:** arritmia (distúrbio no ritmo dos batimentos cardíacos), trombose venosa profunda, hipertensão, hipotensão, vasodilatação e enxaqueca.

**Respiratório:** aumento da tosse e dispneia (falta de ar).

**Sistema nervoso central:** sonhos e pensamentos anormais, alteração da marcha, ansiedade, ataxia (falta de coordenação dos movimentos), coma, confusão, depressão, tonturas, boca seca, euforia, hiperestesia (hipersensibilidade), insônia, reação maníaca, nervosismo, parestesia (sensações cutâneas como formigamento, pressão, frio ou queimação nas mãos, braços, etc.), psicose, convulsões, sonolência e tremor.

**Pele e anexos:** acne, alopecia, herpes simples, rash maculopapular, prurido, rash, sudorese, urticária.

Sentidos especiais: alteração da visão, ambliopia (diminuição da acuidade visual uni ou bilateral), cegueira, conjuntivite, surdez, dor ocular, glaucoma (aumento da pressão intraocular), descolamento de retina, retinite, perversão do paladar e distúrbios no humor vítreo.

**Metabólico/nutricional:** aumento de fosfatase alcalina, aumento de creatinina, aumento de creatininafosfoquinase, diminuição do açúcar no sangue, hipocalcemia, aumento de desidrogenase láctea e aumento de SGOT e SGPT.

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

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

A superdosagem de solução endovenosa de Cymevir inclui os seguintes eventos adversos:

- Toxicidade hematológica: mielossupressão, granulocitopenia (diminuição dos granulócitos), leucopenia, aplasia medular (falência medular), neutropenia e pancitopenia.
- Hepatotxicidade: hepatite e alterações da função hepática.
- Toxicidade renal: insuficiência renal aguda, elevação da creatinina e piora da hematúria (sangue na urina) em pacientes com lesão renal preexistentes.
- Toxicidade gastrointestinal: dor abdominal, diarreia e vômitos.
- Neurotoxicidade: conclusão e tremores generalizados.

Hemodiálise e hidratação podem ser úteis na redução dos níveis plasmáticos sanguíneos dos pacientes que receberam uma superdosagem.

**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 1.0311.0100  
Resp. Técnico: Lígia Marly Zanatta Gonçalves  
CRF GO nº 5223



Br 153, Km 3 Chácara Retiro, Goiânia- GO, CEP: 74775-027  
Tel.: (62)3265-6500 - Fax: (62) 3265-6505 - SAC: 0800-646-6500  
C.N.P.J.: 01.571.702/0001-98 – Insc. Estadual: 10.001.621-9  
sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br  
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 do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula  | Versões (VP/VP S) | Apresentações relacionadas  |
| ---                           | ---           | 10450-SIMILAR<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12 | ---  | ---              | ---     | ---               | Correções ortográficas   | VP/VPS            | 1 MG/ML SOL INJ CT BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 250 ML (PRÉ-DILUÍDA EM CLORETO DE SÓDIO)<br><br>1 MG/ML SOL INJ CT BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 500 ML (PRÉ-DILUÍDA CLORETO DE SÓDIO)<br><br>1 MG/ML SOL INJ CT 01 BOLS PLAS TRANS SIST FECH X 100 ML (PRÉ-DILUÍDA EM CLORETO DE SÓDIO) |
| 13/07/2018                    | 0562338/18-3  | 10450-SIMILAR<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12 | ---  | ---              | ---     | ---               | Peticionamento errôneo da bula PS.   | VPS               | Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 100ml<br><br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 250ml<br><br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 500ml.  |
| 12/07/2018                    | 0556662/18-2  | 10450-SIMILAR<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12 | ---  | ---              | ---     | ---               | Alteração nos dizeres legais.  | VP/VPS            | Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 100ml<br><br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 250ml<br><br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 500ml.  |
| 31/01/2018                    | 0077111/18-2  | 10450-SIMILAR<br>Notificação de Alteração de Texto de                 | ---  | ---              | ---     | ---               | Adequação ao Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e | VP/VPS            | Solução para infusão 1mg/mL. Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de 100ml  |

|            |              |  |     |     |     |     |                                |    |   |
|------------|--------------|--|-----|-----|-----|-----|--------------------------------|----|---|
|            |              | Bula- RDC<br>60/12   |     |     |     |     | Embalagens de<br>Medicamentos. |    | Solução para infusão 1mg/mL.<br>Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de<br>250ml<br><br>Solução para infusão 1mg/mL.<br>Cartucho contendo 1 Bolsa plástica de<br>500ml.   |
| 12/09/2017 | 1945091/17-5 | 10450-<br>SIMILAR<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de<br>Bula- RDC<br>60/12  | --- | --- | --- | --- | Correção ortográfica.          | VP | Solução injetável 1mg/mL. Caixa com<br>1 Bolsa plástica de 100ml<br><br>Solução injetável 1mg/mL. Caixa com<br>1 Bolsa plástica de 250ml<br><br>Solução injetável 1mg/mL. Caixa com<br>1 Bolsa plástica de 500ml  |
| 21/08/2017 | 1770573/17-8 | 10450-<br>SIMILAR<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de<br>Bula- RDC<br>60/12  | --- | --- | --- | --- | Correção ortográfica.          | VP | Solução injetável 1mg/mL. Caixa com<br>1 Bolsa plástica de 100ml<br><br>Solução injetável 1mg/mL. Caixa com<br>1 Bolsa plástica de 250ml<br><br>Solução injetável 1mg/mL. Caixa com<br>1 Bolsa plástica de 500ml  |
| 16/08/2017 | 1728853/17-3 | 10450-<br>SIMILAR<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de<br>Bula- RDC<br>60/12. | --- | --- | --- | --- | Alteração do Layout            | VP | Solução injetável 1mg/mL. Cartucho<br>com Bolsa plástica de 50ml<br><br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho<br>com Bolsa plástica de 100ml<br><br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho<br>com Bolsa plástica de 250ml<br><br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho<br>com Bolsa plástica de 500ml |
| 30/01/2017 | 0159762/17-1 | 10450-<br>SIMILAR<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de<br>Bula- RDC<br>60/12. | --- | --- | --- | --- | Correção ortográfica.          | VP | Solução injetável 1mg/mL. Cartucho<br>com Bolsa plástica de 50ml<br><br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho<br>com Bolsa plástica de 100ml   |

|            |              |  |     |     |     |     |  |    |  |
|------------|--------------|--|-----|-----|-----|-----|--|----|--|
|            |              |  |     |     |     |     |  |    | Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 250ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 500ml   |
| 20/12/2016 | 2624169/16-2 | 10450-SIMILAR<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12. | --- | --- | --- | --- | Alteração das apresentações comerciais.  | VP | Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 50ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 100ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 250ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com Bolsa plástica de 500ml            |
| 01/12/2016 | 2546050/16-1 | 10450-SIMILAR<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12. | --- | --- | --- | --- | Inclusão de Nova Apresentação Comercializada e maior e maior detalhamento do item 6, bula do paciente e item 8, bula do profissional de saúde. | VP | Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com 1 Bolsa plástica de 50ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com 10 Bolsa plástica de 100ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com 10 Bolsa plástica de 250ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com 30 Bolsa plástica de 500ml |
| 02/05/2016 | 1655988/16-6 | 10450-SIMILAR<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12. | --- | --- | --- | --- | Notificação de Alteração de Texto de Bula está sendo realizada para retificação da apresentação comercializada atualmente.                     | VP | Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com 1 Bolsa plástica de 100ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com 1 Bolsa plástica de 250ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Cartucho com 1 Bolsa plástica de 500ml   |
| 27/04/2016 | 1629180/16-8 | 10450-SIMILAR<br>Notificação de Alteração de Texto de                  | --- | --- | --- | --- | Retificação da apresentação comercializada e inclusão da classe terapêutica, alteração no item 1 e ainda                                       | VP | Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 100ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 250ml   |

|            |              |  |     |     |     |     |   |    |  |
|------------|--------------|--|-----|-----|-----|-----|---|----|--|
|            |              | Bula- RDC 60/12.   |     |     |     |     | verificação ortográfica.  |    | Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 500ml  |
| 22/10/2015 | 0929629/15-8 | 10450-SIMILAR<br>Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12. | --- | --- | --- | --- | Retificação do item 3, item 8, item 9 e Inclusão do item 7                                      | VP | Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 100ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 250ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 1000ml |
| 15/04/2013 | 0282456/13-6 | 10457-SIMILAR-<br>Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC nº 60/12     | --- | --- | --- | --- | Adequação a todos os itens a RDC 47/09 e a bula padrão e ainda em atendimento à RDC nº 60/2012. | VP | Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 100ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 250ml<br>Solução injetável 1mg/mL. Caixa com 1 Bolsa plástica de 1000ml |