

Enfluran[®]

(enflurano)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

**Solução inalatória
1 mL/mL - 100 e 240mL**

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ENFLURAN®

enflurano.

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Inalatória

APRESENTAÇÃO:

1 mL/mL

Frascos com 100 mL e 240 mL.

VIA INALATÓRIA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:

enflurano1 mL

Não contém excipientes.

O enflurano é acondicionado em frascos de vidro de cor âmbar.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ENFLURAN® (enflurano) é indicado na indução e manutenção de anestesia geral e para promover analgesia em partos normais. Baixas concentrações de enflurano também podem ser usadas para complementar a ação de outros agentes anestésicos gerais durante partos cesarianos (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dez pacientes sem medicação pré-anestésica foram randomizados e divididos em dois grupos de acordo com a indução da anestesia para eletroconvulsoterapia (ECT). Um grupo com 5% de enflurano, grupo E, e 12mg.kg⁻¹ propofol no grupo P, até perda de consciência. Foi registrada a duração da crise motora, o índice de supressão pós-ictal, o tempo para respiração espontânea, a duração para abertura dos olhos e resposta a comando verbal. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação aos tempos para as crises motoras e índice de supressão pós-ictal. Os tempos para respiração espontânea, abertura dos olhos e resposta ao comando verbal foram menores no grupo E (p<0,05). Os tempos de atividade motora e convulsão no EEG ou índice de supressão pós-ictal não foram aumentados pelo enflurano na presença de normocapnia quando comparados com o propofol. Além disso, a anestesia com enflurano não apresentou efeito adicional em relação aos tempos de convulsão.

Dogan Z, Senoglu N, Yildiz H, Coskuner I, Ugur N, Biter E, Oksuz H. Comparison of enflurane and propofol in electroconvulsive therapy, a randomized crossover open preliminary study on seizure duration and anaesthetic recovery. Rev Bras Anesthesiol. 2011 Sep-Oct;61(5):582-90, 319-23.

Cem pacientes saudáveis entre 16 – 65 anos foram divididos para receber anestesia geral para cirurgia do 3º molar. Um grupo recebeu halotano e o outro grupo recebeu enflurano. Foram monitorados a pressão arterial, ritmo cardíaco e ETCO₂. A incidência de alterações do ritmo cardíaco foi significativamente menor (p<0,05) durante a anestesia com enflurano. Como conclusão os autores sugerem que o enflurano pode ser um agente de escolha onde a utilização do halotano seja questionável.

Wright CJ. Dysrhythmias during oral surgery. A comparison between halothane and enflurane anaesthesia. Anaesthesia. 1980 Aug; 35(8):775-8.

Com o objetivo de avaliar os efeitos clínicos e laboratoriais de enflurano em humanos, o fármaco foi administrado em 70 pacientes adultos submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos (58 operações maiores e 12 menores). Entre as operações menores, pacientes do Grupo 1 receberam anestesia inalatória com óxido nítrico, oxigênio (60:40) e enflurano e pacientes do Grupo 2 receberam indução anestésica com tiopental (100 a 250 mg) e manutenção com enflurano, óxido nítrico e oxigênio. Entre as operações maiores, a anestesia foi induzida com tiopental (150 a 375 mg) seguido por galamina (60 a 120 mg), pancurônio (4 a 8 mg) ou tubocurarina (9 a 24 mg) e mantida com óxido nítrico e oxigênio (60:40) e enflurano (0,5% a 1,5%). Este estudo evidencia que enflurano fornece anestesia segura e agradável, da qual a recuperação é rápida, com mínima depressão das funções vitais e metabolismo celular. Enflurano é um agente halogenado não explosivo potente que fornece anestesia segura com mínimos efeitos adversos.

Elgimez A, Dobkin AB. Enflurane (Ethrane, compound 347) in man. Anaesthesia. 1972; 27(2):171-8.

Cinquenta mães saudáveis, com idade gestacional foi 38-42 semanas, programadas para cesariana eletiva foram estudadas. Inicialmente na sala de cirurgia foi administrada solução intravenosa de Ringer com lactato; 0,6 mg de atropina e 2 mg alcurônio por via intravenosa. Todas pacientes respiraram O₂ por 5 minutos. A anestesia foi induzida com tiopental (150-250 mg), succinilcolina (100-150 mg) e uma mistura de óxido nítrico (4L / min) e oxigênio (4L / min) mais enflurano (0,5-0,8% antes do nascimento e 1,5% depois). Eletrocardiograma foi registrado continuamente. A pressão arterial materna e frequência cardíaca foram medidas a intervalos de 5 minutos durante a anestesia. O tempo médio decorrido desde a indução da anestesia até o nascimento foi de 13,0 minutos (0,56), e o intervalo de tempo médio da incisão uterina para retirada do bebê foi de 75 segundos (7,7). A duração média da cirurgia foi de 50 minutos (30-90 minutos). O peso médio das crianças ao nascimento foi de 3,2 kg (0,05). O índice de Apgar, modificado foi de 7 no 1º minuto (máxima possível 8) e 8 no 5º minuto. Não houve comentários negativos dos cirurgiões sobre o estado do útero após o parto. Não foram observadas arritmias. A pressão arterial sistólica teve queda de 10-30 mm Hg.

Coleman AJ, Downing JW. Enflurane anesthesia for cesarean section. Anesthesiology. 1975 Sep;43(3):354-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ENFLURAN® (enflurano) é um anestésico geral que proporciona indução e recuperação rápida e suave da anestesia; proporciona um estímulo moderado das secreções salivares e traqueobrônquicas. Os reflexos faríngeos e laríngeos são prontamente abolidos, permitindo fácil intubação traqueal. A intensidade da anestesia varia conforme a quantidade de enflurano inalado. Como ocorre com outros agentes inalatórios, o volume respiratório diminui à medida que se aprofunda a anestesia. Altos níveis de PaCO₂ podem ser obtidos com o aprofundamento da anestesia caso não haja suporte de ventilação.

Enflurano favorece a reação remanescente de suspiro, semelhante à observada com éter dietílico. Durante a indução ocorre ligeiro declínio da pressão sanguínea, a qual retorna a valores próximos da normalidade sob o estímulo cirúrgico. O aumento progressivo da profundidade da anestesia produz aumentos correspondentes da hipotensão. A frequência cardíaca mantém-se constante, sem evidência significativa da bradicardia. O controle eletrocardiográfico demonstra que o ritmo cardíaco permanece estável. A elevação do nível do dióxido de carbono no sangue arterial não altera o ritmo cardíaco.

Farmacocinética

A biotransformação de enflurano em humanos produz baixos níveis séricos de fluoreto (cerca de 15 µmol/L). Tais níveis estão abaixo do limite de 50 µmol/L que pode causar dano renal em pacientes normais.

Entretanto, pacientes fazendo uso crônico de isoniazida ou outros compostos contendo hidrazina podem metabolizar grandes quantidades de enflurano. Embora nenhuma disfunção renal significativa tenha sido encontrada nesses pacientes, os níveis séricos de fluoreto podem exceder 50 µmol/L, principalmente quando a duração da anestesia for superior a 2 horas CAM (concentração alveolar mínima). Não ocorre redução na transformação de linfócitos, na ausência de cirurgia, após anestesia prolongada com enflurano. Desta forma, o enflurano não deprime esta parte do sistema imunológico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ENFLURAN® (enflurano) é contraindicado para pacientes com conhecida sensibilidade ao enflurano, a outros anestésicos halogenados, ou com distúrbios convulsivos.

ENFLURAN® (enflurano) é contraindicado para pacientes com conhecida ou suspeita de suscetibilidade genética a hipertermia maligna.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Enflurano, assim como outros agentes anestésicos, pode causar leve diminuição da função intelectual durante 2 a 3 dias após a anestesia. Assim como com outros tipos de anestésicos, pequenas alterações no humor e sintomas podem persistir por alguns dias após a sua administração.

Enflurano deve ser administrado somente em centros apropriados e equipados para realização de anestesia geral, por profissionais que estejam familiarizados com a farmacologia do agente e devidamente qualificados por treinamento e experiência no controle e monitorização de pacientes anestesiados. Os níveis de anestesia podem ser alterados rápida e facilmente com enflurano, portanto, devem-se empregar somente vaporizadores calibrados ou técnicas com as quais seja possível monitorar as concentrações inspiradas ou expiradas. Os graus de hipotensão e depressão respiratória podem indicar a intensidade da ação anestésica.

ENFLURAN® (enflurano) deve ser usado com precaução em pacientes que, por história clínica ou de uso de medicamentos, demonstrem ser sensíveis à estimulação cortical produzida por esse fármaco.

Quando a anestesia com ENFLURAN® (enflurano) é aprofundada, podem surgir alterações nos traçados eletroencefalográficos, caracterizadas por ondas de alta voltagem e alta frequência, com progressão para complexos de espícula-onda, intercalados com períodos de ausência de atividade elétrica ou franca atividade epiléptica. Esta pode estar associada ou não a movimentos motores. A atividade motora, quando presente, consiste em contrações súbitas de diversos grupos musculares, que costumam desaparecer espontaneamente ou pela redução da concentração do anestésico. Esse registro eletroencefalográfico, observado em níveis profundos de anestesia, intensifica-se com hiperventilação e consequente diminuição da tensão parcial de CO₂. A redução da ventilação e das concentrações do anestésico geralmente é suficiente para eliminar a atividade motora. Estudos da irrigação sanguínea e do metabolismo cerebral, efetuados em voluntários normais, logo após as alterações eletroencefalográficas, não apresentaram evidência de hipóxia cerebral. Testes de atividade mental não mostram piora após anestesia prolongada com enflurano e podem ou não estar associados à atividade epiléptica.

Disfunção hepática icterícia e necrose hepática fatal foram relatadas após anestesia com anestésicos halogenados. Tais reações parecem representar reação de sensibilidade aos anestésicos. Cirrose ou outras anormalidades envolvendo disfunção hepática, incluindo história de hepatite viral ou alteração hepática prévia após o uso de halogenados, podem justificar a seleção de outro anestésico que não o enflurano.

Como outros anestésicos, enflurano pode reagir com o agente absorvedor dióxido de carbono dessecado (CO₂), produzindo monóxido de carbono, o qual pode resultar em níveis elevados de carboxihemoglobina em alguns pacientes. Relatos de caso sugerem que cal de hidróxido de bário e cal sodada se tornam desidratadas quando gases frescos passam através do canister absorvedor de CO₂ a altas taxas de fluxos ao longo de muitas horas ou dias. Quando o médico ou equipe clínica suspeitar que o absorvedor de CO₂ está dessecado, este deverá ser substituído antes da administração do enflurano.

Quando administrado durante partos cesarianos, altas concentrações de enflurano podem produzir relaxamento uterino e aumento da perda sanguínea.

Hipercalemia Perioperatória

O uso de agentes anestésicos inalatórios tem sido associado com aumentos raros nos níveis de potássio do sangue, que resultaram em arritmias cardíacas e morte de pacientes pediátricos durante o período pós-operatório. Pacientes com doença neuromuscular latente ou evidente, particularmente distrofia muscular de Duchenne, parecem ser mais vulneráveis. O uso concomitante de acetilcolina tem sido associado com a maioria destes casos. Estes pacientes também demonstram aumento significativo nos

níveis de creatinina quinase no sangue e, em alguns casos, mudanças na consistência da urina com mioglobínúria. Apesar da similaridade com hipertermia maligna, nenhum dos pacientes apresentaram sinais ou sintomas de rigidez muscular ou estado hipermetabólico. É recomendado que haja intervenção para tratar hipercalcemia e arritmias resistentes, assim como a avaliação subsequente para doença neuromuscular latente.

Hipertermia Maligna

Em pacientes suscetíveis, a anestesia com enflurano pode desencadear um estado hipermetabólico da musculatura esquelética, ocasionando um aumento da necessidade de oxigênio e uma síndrome clínica conhecida como hipertermia maligna. A síndrome inclui sintomas não específicos como rigidez muscular, taquicardia, taquipneia, cianose, arritmia e instabilidade da pressão sanguínea (deve-se notar que muitos desses sintomas não específicos podem aparecer com anestesia leve, hipóxia aguda, etc; a síndrome de hipertermia maligna relacionada ao enflurano raramente ocorre. Por volta de 1980, 35 casos haviam sido relatados na América do Norte, com uma incidência aproximada de 1:725.000 pacientes anestesiados com enflurano). Aumento no metabolismo pode ser verificado pela elevação da temperatura (que pode elevar-se de forma rápida inicialmente ou posteriormente, mas geralmente não é o primeiro sinal de aumento do metabolismo) e aumento no uso do sistema de absorção de CO₂ (aumento da temperatura do canister).

A PaO₂ e o pH podem diminuir e hipercalcemia e acidose metabólica podem ocorrer. O tratamento inclui descontinuação dos agentes desencadeantes (ex: enflurano), administração intravenosa de dantroleno sódico e implementação de terapia de suporte. Esta inclui esforços para restaurar a temperatura corporal normal, suporte respiratório e circulatório e monitoração dos eletrólitos e equilíbrio ácido-básico (consultar informações sobre dantroleno sódico intravenosos para melhor manutenção do paciente). Insuficiência renal pode ocorrer posteriormente e o fluxo urinário deve ser mantido, se possível.

Testes Laboratoriais

A retenção de bromossulfaleína (BSF) é, em alguns casos, levemente acentuada no pós-operatório. Isto pode estar relacionado à cirurgia, visto que a anestesia prolongada (5 a 7 horas) em voluntários humanos não produziu aumento de BSF. Pode ocorrer aumento da glicose e leucócitos durante o processo cirúrgico. Precauções devem ser tomadas em pacientes diabéticos em virtude da elevação da glicose durante a cirurgia.

Carcinogênese e Mutagênese

Foram realizados estudos com camundongos suíços ICR para determinar se a exposição ao enflurano poderia induzir neoplasia. Realizaram-se 4 exposições in útero e 24 em filhotes durante as 9 primeiras semanas de vida, com doses de 1/2, 1/8 e 1/32 CAM (concentração alveolar mínima) de enflurano. Os camundongos foram mortos com 15 meses de idade. A incidência de tumores foi semelhante à de camundongos controles não tratados que receberam a mesma concentração de gases, exceto o anestésico.

A exposição dos camundongos durante 20 horas ao enflurano 1,2% produziu um pequeno, mas significativo aumento de anormalidades no esperma. Todavia, estudos *in vitro* (teste de Ames, teste de alteração na cromátide irmã e sistema 8-azaguanina) não revelaram efeito mutagênico.

Gravidez - Categoria de risco B

Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos com doses de enflurano até 4 vezes superiores às recomendadas a humanos e não revelaram prejuízo à fertilidade ou dano ao feto. No entanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Devido ao fato de que estudos realizados em animais nem sempre correspondem à resposta humana, enflurano não deve ser usado durante a gestação, a menos que estritamente necessário.

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

Amamentação

Não se sabe se enflurano é excretado no leite materno. Uma vez que muitas substâncias são excretadas no leite materno, precauções devem ser tomadas quando enflurano for administrado a lactante.

Efeitos na Capacidade de Dirigir Veículos e/ou Operar Máquinas

Recomenda-se que nenhum paciente opere máquinas perigosas ou dirija veículos, até que os efeitos do fármaco tenham desaparecido. A decisão de quanto o paciente poderá novamente empenhar-se a atividades que requerem atenção deve ser individualizada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ação de relaxantes não despolarizantes é potencializada por enflurano, portanto, doses menores do que as usuais dessas substâncias devem ser utilizadas. Caso sejam administradas doses habituais de relaxantes musculares, o tempo para recuperação do bloqueio neuromuscular será maior na presença de enflurano do que quando usados halotano ou óxido nitroso.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, e proteger da luz.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo o medicamento pode não ter mais efeito terapêutico.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

ENFLURAN® (enflurano) é um anestésico líquido não inflamável, quimicamente conhecido como: éter-2-cloro-1,1,2-trifluoretil difluormetílico. Enflurano é uma base forte que não se decompõe em contato com Na₂CO₃ e não reage com alumínio, estanho, latão, ferro ou cobre.

Constantes físicas:

Peso molecular	184,5
Ponto de ebulição a 760 mmHg	56,5°C
Índice de refração a n _D ²⁰	1,3020-1,3038
Gravidade específica a 25°/25°C	1,517
Pressão de vapores em mmHg (*)	
20°C	175
25°C	218
36°C	345

ENFLURAN® (enflurano) é um líquido incolor, anestésico inalatório, transparente, não inflamável, estável e não explosivo e usado em dose baixa para proporcionar analgesia que não necessite de perda de consciência do paciente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ENFLURAN® (enflurano) deve ser administrado através de vaporizador calibrado especialmente para seu uso, ou através de outros vaporizadores, desde que se possa calcular a concentração de enflurano oferecida, de forma fácil e rápida.

Pré-medicação

O pré-anestésico deve ser escolhido de acordo com as necessidades de cada paciente, levando-se em consideração que as secreções são fracamente estimuladas pelo enflurano e que ENFLURAN® (enflurano) não altera a frequência cardíaca. O uso de anticolinérgicos fica à critério do anestesiológico.

Anestesia cirúrgica

A indução pode ser obtida com a administração de enflurano com oxigênio ou em combinação com uma mistura de oxigênio-óxido nitroso. Sob estas condições pode ser verificado um estado de excitabilidade. Para evitar essa excitabilidade, deve ser administrada

uma dose de barbitúrico de ação curta para induzir estado de inconsciência, seguida pela mistura de enflurano. Geralmente, concentrações inaladas de 2,0 a 4,5% de enflurano produzem efeito em 7 a 10 minutos.

Manutenção

Os níveis cirúrgicos de anestesia podem ser mantidos com concentrações de 0,5 a 3,0% de ENFLURAN® (enflurano).

Doses de manutenção não devem exceder 3%. Caso haja necessidade de um efeito mais acentuado de relaxamento muscular do que o oferecido pelo enflurano, podem-se administrar doses suplementares de relaxantes musculares. É preferível ventilar o paciente o suficiente para manter a tensão de CO₂ arterial em torno de 35 a 45 mmHg.

Hiperventilação deve ser evitada para minimizar a possibilidade de uma eventual excitação do Sistema Nervoso Central (SNC). Salvo em caso de complicações, a pressão arterial durante a manutenção é inversamente proporcional à concentração de ENFLURAN® (enflurano). Por conseguinte, uma queda acentuada da pressão arterial pode ser devida a um aprofundamento excessivo do nível de anestesia, a menos que seja atribuível à hipovolemia. Em tais casos, é prudente reduzir a concentração de anestésico.

Analgesia

Concentrações de 0,25% a 1,0% de enflurano produzem efeito analgésico para realização de partos normais, semelhantes ao verificado com concentrações que variam entre 30 e 60% de óxido nítrico. Essas concentrações normalmente não produzem amnésia.

Parto cesariano

Enflurano deve ser administrado em concentrações de 0,5 a 1,0% como suplemento a outros anestésicos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação rara (>1/10.000 e <1.000):

- Hipertemia maligna
 - Condição associada com estado hipermetabólico musculoesquelético conhecido como hipertermia maligna
 - Sinais e sintomas observados: rigidez muscular, taquipneia, taquicardia, cianose, arritmia, pressão sanguínea instável
 - Aumento do metabolismo geral leva à demanda maior de oxigênio, aumento de temperatura, podendo ocorrer hiperpotassemia e déficit base (ácido-base)
 - Pode ocorrer secundariamente falência renal como sequência dos eventos, rabdomiólise com falência renal aguda, depressão respiratória, elevação dos níveis de pCO₂ em anestesia profunda, depressão ventilatória.
- Hepatite
- Hepatotoxicidade
- Rabdomiolise com falência renal aguda
 - Geralmente presente como forma incompleta da hipertermia maligna
 - Eventos incluem: tremor de mandíbula, arritmia cardíaca, acidose metabólica e aumento da temperatura corporal
 - Geralmente está presente mioglobínúria
- Depressão respiratória com elevação dos níveis de CO₂ vistos em anestesia profunda

Reações com frequências desconhecidas:

Relatos isolados

- Tremores
- Hipotermia em crianças
- Distúrbios do fluido e/ou eletrólitos
- Hipopotassemia
- Porfíria
- Dor abdominal
- Obstipação

- Náuseas, vômitos
- No período pós-operatório ou logo após a administração da anestesia
- Leucocitose
- Miopatia
- Depressão do Sistema Nervoso Central
- Aumento na atividade motora com ou sem convulsões pode ocorrer durante níveis diversos de aprofundamento da anestesia, bem como vertigem, sonolência e tontura
- Tremores
- Visão borrada e visão dupla
- Nefrotoxicidade
- Oligúria e Anúria
- Tosse com laringoespasma

Reações com frequência desconhecida propriamente dita:

- Hipotensão - Não é incomum
- Depressão do controle dos barorreceptores - em relação ao débito cardíaco
- Depressão do controle dos barorreceptores - em relação ao débito cardíaco
- Cianose pode acompanhar dissociação atrioventricular isorrítmica - às vezes observada com hipertermia maligna
- Aumento da glicose sérica
- Piora da tolerância à glicose
- Inibição da secreção da insulina
- Carboxihemoglobinemia
- Produção autolimitada de monóxido de carbono via degradação de enflurano
- Inibição da agregação plaquetária sem significado clínico
- Colestase
- Necrose hepática
- Aumento de enzimas hepáticas
- Miopatia induzida pelo fármaco
- Convulsões - Podem ocorrer no período de recuperação pós-anestésico imediato ou tardio
- Diminuição da pressão intraocular - Dose dependente
- Alterações de humor e pesadelos
- Efeitos nefrotóxicos
- Broncoespasmo - Asma aguda, após exposição ocupacional

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose com enflurano ou aparecimento de sintomas característicos de superdose, as seguintes providências devem ser tomadas: cessar a administração do anestésico, certificar-se de que as vias aéreas estão livres e instituir ventilação controlada ou assistida com oxigênio a 100%.

Os efeitos previstos da superexposição aguda por inalação de enflurano incluem dor de cabeça, tontura ou inconsciência (em casos extremos).

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

III – DIZERES LEGAIS

MS Nº: 1.0298.0157

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/08/2016.



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
22/08/2016	-----	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2016	-----	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2016	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	INAL CT FR VD AMB X 100 ML INAL CT FR VD AMB X 240 ML
26/06/2014	-----	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	-----	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	Dizeres Legais	VP e VPS	INAL CT FR VD AMB X 100 ML INAL CT FR VD AMB X 240 ML
25/06/2014	0502269/14-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0502269/14-0	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	INAL CT FR VD AMB X 100 ML INAL CT FR VD AMB X 240 ML