

**GLUCANTIME®**  
**(antimoniato de meglumina)**

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

**Solução injetável**

**300mg/mL**

**GLUCANTIME®**

antimoniato de meglumina

**APRESENTAÇÃO**

Solução injetável: 50 ampolas com 5 mL de solução aquosa a 300 mg/mL.

**USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR.****USO ADULTO E PEDIÁTRICO.****COMPOSIÇÃO**

Cada ampola (5 mL) contém:

1,5 g\* de antimonio de meglumina (antimoniato de N-metilglucamina).

Excipientes: metabissulfito de potássio, sulfito de sódio, água para injetáveis.

**CADA AMPOLA DE 5 ML CONTÉM 405 MG DE ANTIMÔNIO PENTAVALENTE (Sb<sup>+5</sup>), CORRESPONDENDO A 81 MG/ML.**

**\* 1,5 g não deve ser utilizado para cálculo do medicamento. A prescrição é baseada no antimônio pentavalente (Sb<sup>+5</sup>). Cada 1,5 g de antimonio de meglumina contém 405 mg de Sb<sup>+5</sup>.**

**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado ao tratamento de Leishmaniose tegumentar americana ou cutâneo-mucosa e tratamento da Leishmaniose visceral ou calazar.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia clínica do antimonio de meglumina depende da adequação na dose; 20 mg SbV/Kg/dia IM ou IV por 20 a 28 dias é recomendado para todas as formas de leishmaniose (Anon, 1992c). Antimoniato de meglumina intramuscular foi eficaz em erradicar leishmaniose cutânea em um estudo clínico aberto. Cento e cinco pacientes com leishmaniose cutânea causada por *Leishmania* (L) mexicana (96%) ou *L. braziliensis* (4%) receberam doses únicas diárias via IM de antimonio de meglumina 1.5 gramas (g) até a cicatrização. Média de 25.1 doses foi necessária para obter remissão completa das lesões. Não houve sinais de recaída em 12 meses de seguimento após término do tratamento. (Vargas-Gonzalez et al, 1999).

Taxas de cura e tempo até a cura são discretamente melhores com injeções a cada 3 dias de antimonio de meglumina comparado com injeções semanais. Entretanto, o regime semanal foi considerado mais favorável em termos de custo e facilidade de administração baseado em um estudo Iraniano aberto (n=52). O grupo 1 (n=35) teve um total de 59 lesões; eles receberam infiltração intralesional de antimonio de meglumina a cada 3 dias totalizando 6 injeções. O grupo 2 (n=17) tinha 31 lesões e recebeu antimonio de meglumina uma vez por semana totalizando 3 injeções. No total, 34 dos 35 pacientes no grupo 1 (97%) foram curados em uma média de 18 dias e 16 dos 17 pacientes no grupo 2 (94%) foram curados em uma média de 21 dias. A quantidade média de antimonio de meglumina no grupo 1 foi de 1080 mg, comparada com 540 mg por lesão no grupo 2. Baseado nos custos da medicação e sua administração, os investigadores recomendaram que para o tratamento da leishmaniose cutânea a infiltração intralesional de antimonio de meglumina fosse feita semanalmente. (Radmanesh et al, 1998).

Infiltração perilesional de antimonio de meglumina (1 a 3 mL de Glucantime uma vez por semana por 5 semanas) demonstrou eficácia superior em leishmaniose cutânea quando comparado ao uso intralesional de interferon. (Harms et al, 1991).

Antimônios (antimoniato de meglumina e stibogluconato de sódio) usados em combinação com paromomicina foram eficazes em reduzir a duração do tratamento para leishmaniose visceral epidêmica no sudeste do Sudão. (Wilson & Streit, 1996) Uma combinação de alopurinol via oral (15 mg/Kg/dia) e antimonio de meglumina IM (15 mg SbV/Kg/dia) tem sido eficaz no tratamento da leishmaniose visceral infantil (*L. infantum*) em crianças sem

tratamento prévio numa area endêmica da Itália aonde é frequente a resistência a antimoniais isolados. (di Martino et al, 1990).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Vargas-Gonzalez A, Canto-Lara SB, Damian-Centeno AG, et al: Response of cutaneous leishmaniasis (Chiclero's ulcer) to treatment with meglumine antimoniate in southeast Mexico. Am J Trop Med Hyg 1999; 61(6):960-963.

Radmanesh M, Falahzadeh A, & Dowraghi HF: Weekly versus every 3 days intralesional meglumine antimoniate therapy for cutaneous leishmaniasis. J Dermatol Treatment 1998; 9:231-233.

Harms G, Chehade AK, Douba M, et al: A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon-gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991; 85:214-216.

Wilson ME & Streit JA: Visceral leishmaniasis. Gastroenterol Clin N Am 1996; 25:535-551.

di Martino L, Mantovani MP, Gradoni L, et al: Low dosage combination of meglumine antimoniate plus allopurinol as first choice treatment of infantile visceral leishmaniasis in Italy. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84:534-535.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Farmacodinâmica

O antimoniato de meglumina apresenta atividade leishmanicida.

O mecanismo de ação preciso dos antimoniais pentavalentes permanece incerto. É pressuposto que várias enzimas de *Leishmania spp* sejam inibidas seletivamente. Esses agentes também parecem inibir a fosfofrutoquinase, com subsequente bloqueio da produção de adenosina trifosfato.

### Farmacocinética

Mais que 80% da dose administrada é excretada dentro de 24 horas na urina na forma inalterada. É eliminada em duas fases. Na primeira fase, a meia-vida é pequena e aproximadamente de 2 horas e na segunda fase, a meia-vida é mais lenta, cerca de 76 horas.

### Dados de segurança pré-clínica.

#### Toxicidade De Reprodução

Os dados pré-clínicos disponíveis na literatura sugerem que o antimoniato de meglumina foi associado com embriofetalidade animal e/ou atraso no desenvolvimento em doses elevadas conforme descrito abaixo: Em uma primeira publicação, o antimoniato de meglumina, quando administrado a ratos durante toda a sua gravidez, foi embriotóxico e induziu um atraso no desenvolvimento em doses iguais ou superiores a 150 mg de antimônio pentavalente/ kg de peso corporal/ dia.

Em uma segunda publicação, 300 mg/kg reduziram o peso ao nascer e o número de recém-nascidos viáveis em ratos. No nascimento, o produto não prejudicou significativamente o desenvolvimento ou a função reprodutiva. Em uma terceira publicação, uma administração de 10 dias de antimoniato de meglumina (300 mg/kg/dia) a ratos durante a organogênese demonstrou uma embriofetalidade e uma maior incidência de variação do atlas ósseo.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao princípio ativo antimoniato de meglumina e aos demais componentes do produto. E também, em pacientes com insuficiência renal, cardíaca ou hepática.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com: insuficiência renal, cardíaca ou hepática.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Este produto contém sulfitos que podem provocar ou intensificar reações do tipo anafiláticas.

O antimonio de meglumina tem sido associado a baixa resposta em pacientes imunocomprometidos, com leishmaniose visceral, incluindo pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou infecção com o vírus HIV. Foi observada resposta clínica com anfotericina B em pacientes HIV-positivos com leishmaniose visceral que não responderam ao antimonio de meglumina. No entanto, recomenda-se um intervalo mínimo de 10 dias após a utilização de antimonial pentavalente para se administrar anfotericina B. Evitar a administração concomitante de antimonio de meglumina a outras drogas com características cardiotoxícas, hepatotóxicas, pancreatotoxícas e nefrotóxicas.

Deve-se administrar dieta rica em proteína durante o período de tratamento com GLUCANTIME, e se possível, deve ser precedido de correção da deficiência de ferro ou de qualquer outra deficiência específica. Atividades físicas intensas devem ser evitadas durante o tratamento.

Durante todo o tratamento, monitorizar as funções cardíaca (eletrocardiograma), hepática e renal. Em caso de verificação de qualquer alteração, deve-se interromper o tratamento com GLUCANTIME e proceder avaliação clínica e laboratorial. Em pacientes acima de 50 anos estes cuidados devem ser intensificados.

Devido ao risco de intolerância ao antimônio, é aconselhável monitorizar os testes de rastreio do ECG, hepáticos e da função renal ao longo do período de tratamento (vide itens 9.REAÇÕES ADVERSAS e 10.SUPERDOSE), para evitar a intoxicação por antimônio.

Os pacientes devem ser instruídos a contactar seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, GLUCANTIME deve ser descontinuado e a função hepática deve ser avaliada. GLUCANTIME não deve ser reintroduzido em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com GLUCANTIME para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

O antimonio de meglumina pode causar prolongamento do intervalo QT e arritmia grave. É aconselhável monitorizar o traçado do ECG e deve ser tomado precaução quando se utiliza antimonio de meglumina em doentes com factores de risco conhecidos para prolongamento do intervalo QT, tais como:

- Desequilíbrio eletrolítico não corrigido (ex: hipocalcemia, hipomagnesemia);
- Síndrome congênita de QT longo;
- Doença cardíaca (ex.:infarto do miocárdio, bradicardia);
- Uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT (ex.: antiarrítmicos Classe IA e III, alguns antidepressivos tricíclicos, alguns macrolídeos, alguns antipsicóticos, outros antiparasitários) (vide itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS , 9.REAÇÕES ADVERSAS e 10.SUPERDOSE).

Reações de hipersensibilidade (incluindo choque anafilático e hipersensibilidade tipo IV); às vezes graves, foram relatados com o uso de antimonato de meglumina. Se ocorrerem sinais e sintomas de reações alérgicas, o tratamento com GLUCANTIME deve ser interrompido e o tratamento sintomático apropriado deve ser iniciado. (vide item 4.CONTRAINDICAÇÕES).

### **Gravidez e Lactação**

Os dados pré-clínicos disponíveis na literatura sugerem que o antimonio de meglumina foi associado com embriofetotoxicidade animal e/ou atraso no desenvolvimento quando expostos à doses cerca de 100 vezes à dose terapêutica em seres humanos ou seja, 20 mg/kg vide dados de segurança pré-clínica. Não existem dados sobre o potencial fetotóxico ou teratogênico do antimonio de meglumina. Portanto, não é recomendada a administração de GLUCANTIME durante a gravidez. Pacientes grávidas devem ser encaminhadas para serviços especializados (Centros de Referência).

**Categoria de risco C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

Na ausência de estudos, a lactação não é recomendada durante o tratamento com GLUCANTIME. No entanto, o médico deve avaliar o risco/benefício da suspensão da lactação nas situações em que o uso de substitutos para a nutrição adequada da criança não esteja garantido.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Medicamento-medicamento

Uma vez que a interação entre antimônio pentavalente e outros fármacos são grandemente desconhecidas, é recomendado cuidado especial quando usar o antimoníato de meglumina em combinação com outros medicamentos, em particular com fármacos que também aumentam o intervalo QT como quinidina, procainamida, disopiramida, sotalol, amiodarona, probucol, hidrato de cloral, antidepressivos tricíclicos, antraciclina, trimetoprima/sulfametoxazol, tetraciclina, eritromicina, pentamida, cetoconazol, e o anti-histamínico terfenadina.

### Drogas conhecidas por prolongar o intervalo QT

O antimoníato de meglumina deve ser utilizado com cautela em pacientes que utilizem medicamentos que prolongam o Intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos de Classe IA e III, alguns antidepressivos tricíclicos, alguns macrólidos, antipsicóticos, outros antiparasitários) (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

### Medicamento-exame laboratorial e testes de diagnóstico

Em pacientes com idade acima de 50 anos, pacientes com doenças cardíacas, doenças renais, doenças hepáticas e doença de Chagas, deverá ser feita rigorosa avaliação clínica antes e durante o tratamento, com realização de ECG duas vezes por semana, hemograma e exame sanguíneo para avaliação das funções renal (creatitina e ureia), pancreática (amilase e lipase) e hepática (transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina). Esses parâmetros sanguíneos deverão ser monitorados semanalmente, para orientar a redução da dose ou suspensão do medicamento com indicação de terapia alternativa.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

GLUCANTIME deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação.

**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

GLUCANTIME é um líquido límpido de coloração levemente amarela a amarela-amarronzada.

**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 prescrição deve ser baseada na administração de antimônio pentavalente. Cada ampola de 5 mL corresponde a 405 mg de antimônio pentavalente. Cada mL contém 81 mg/mL de antimônio pentavalente.

O cálculo de dosagem é realizado em mg/Kg/dia/Sb<sup>+5</sup>: recomenda-se não ultrapassar 3 ampolas. Em situações especiais que seja necessário a utilização de uma dose maior, o tratamento deve ser realizado em serviços especializados (Centros de Referência).

- Leishmaniose visceral:

Administração parenteral (intravenosa ou intramuscular) de 20 mg/Kg/dia de antimônio pentavalente ( $\text{Sb}^{+5}$ ) durante 20 dias consecutivos.

Em caso de recorrência, a critério médico, o tratamento pode ser reiniciado imediatamente com a mesma dose diária. Persistindo os sintomas, é necessário encaminhar o paciente para serviços especializados (Centros de Referência).

- Leishmaniose tegumentar:

- Lesões Cutâneas:

Nas formas cutânea localizada e disseminada, a dose recomendada varia entre 10 a 20 mg de  $\text{Sb}^{+5}$ /Kg/dia. Sugere-se 15 mg de  $\text{Sb}^{+5}$ /Kg/dia tanto para o adulto quanto para crianças durante 20 dias consecutivos. Se não houver cicatrização completa no período de três meses (12 semanas) do término do tratamento, o esquema deverá ser repetido, prolongando-se, desta vez, a duração da série para 30 dias. Em caso de não resposta, utilizar uma das drogas de segunda escolha.

Na forma difusa, a dose é de 20 mg de  $\text{Sb}^{+5}$ /Kg/dia durante 20 dias consecutivos. São frequentes as múltiplas recidivas, sendo necessário encaminhar o paciente para serviços especializados.

- Lesões Mucosas:

Em todas as formas de acometimento mucoso, a dose recomendada é de 20 mg de  $\text{Sb}^{+5}$ /Kg/dia durante 30 dias consecutivos, de preferência em ambiente hospitalar. Se não houver cicatrização completa no período de três meses (12 semanas) do término do tratamento, o esquema deverá ser repetido apenas uma vez. Em caso de não resposta, utilizar uma das drogas de segunda escolha.

Modo de aplicação:

As aplicações devem ser feitas por via parenteral (intravenosa ou intramuscular). Evitar atividades físicas intensas durante o tratamento.

A via intramuscular pode apresentar o inconveniente da dor local. Sugere-se, então, alternância dos locais de aplicação, preferindo-se a região glútea.

Por via intravenosa, a aplicação, com agulha fina (calibre 25x8), deve ser lenta (duração de pelo menos 5 minutos) para evitar o risco de tromboflebite (vide item 9 REAÇÕES ADVERSAS). Esta é a melhor via, pois permite a aplicação de doses mais adequadas e não tem o inconveniente da dor local.

<b>ANTIMONIATO DE MEGLUMINA (antimoniato de N-metilglucamina)</b>
Apresentação = Frascos com 5 mL, contendo 81 mg $\text{Sb}^{+5}$ por mL
Exemplos para cálculo das doses:
<b>Pacientes com 60 Kg:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/ <math>\text{Sb}^{+5}</math>/Kg/dia  <math>10 \times 60 = 600 \text{ mg } \text{Sb}^{+5}/\text{dia} \div 81 = 7,40 \text{ mL}</math> ou aproximadamente, 1 ampola e meia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 mg/<math>\text{Sb}^{+5}</math>/Kg/dia  <math>15 \times 60 = 900 \text{ mg } \text{Sb}^{+5}/\text{dia} \div 81 = 11,1 \text{ mL}</math> ou aproximadamente, 2 ampolas mais 1/3 ampola</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg/<math>\text{Sb}^{+5}</math>/Kg/dia  <math>20 \times 60 = 1.200 \text{ mg } \text{Sb}^{+5}/\text{dia} \div 81 = 14,8 \text{ mL}</math> ou aproximadamente, 3 ampolas</li> </ul>

Não há estudos dos efeitos de GLUCANTIME administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa ou intramuscular.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ( $> 1/10$ ).

Reação comum ( $> 1/100$  e  $\leq 1/10$ ).

Reação incomum ( $> 1/1.000$  e  $\leq 1/100$ ).

Reação rara ( $> 1/10.000$  e  $\leq 1/1.000$ ).

Reação muito rara ( $\leq 1/10.000$ ).

Frequência desconhecida (não pode ser estimada dos dados disponíveis).

#### **Perturbações gerais e alterações no local de administração**

Reação febril transitória acompanhada de calafrios ou sensação de desmaio com sudorese, pode ocorrer tosse associada a antimonial e vômitos no início do tratamento; Mal-estar geral, edema facial, tromboflebite quando administrado de forma inadequada (Vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### **Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino**

Dispneia.

#### **Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos**

Erupção cutânea.

#### **Distúrbios do sistema nervoso**

Dor de cabeça.

#### **Distúrbios hepatobiliares**

Incomum: teste de função hepática anormal.

Frequência desconhecida: lesão hepatocelular (especialmente observada em associação com insuficiência renal).

#### **Distúrbios cardíacos**

As alterações nos traçados de ECG são dose-dependentes e geralmente reversíveis. Na maioria dos casos, a onda T Inversão e prolongamento do intervalo QT precedem o aparecimento de arritmias graves (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

#### **Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos**

Artralgia, mialgia.

#### **Distúrbios do metabolismo e da nutrição**

Anorexia.

#### **Distúrbios gastrointestinais**

No início do tratamento podem ocorrer náuseas e vômitos associados com antimônio; dor abdominal, pancreatite.

#### **Distúrbios renais e urinárias**

Alterações nos testes de função renal, insuficiência renal aguda.

#### **Distúrbios do sistema imunológico**

Frequência desconhecida: Reações de hipersensibilidade (incluindo choque anafilático e hipersensibilidade do tipo IV) (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas**

Caso a dose total administrada for muito alta, podem ocorrer: alterações hepáticas (icterícia grave), renais (insuficiência renal aguda), cardíacas (bradicardia, prolongamento do intervalo QT, achatamento ou inversão da onda T), hematopoiéticas (anemia, agranulocitose), neurológicas (polineuropatias).

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

#### **DIZERES LEGAIS**

#### **USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

#### **VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

MS 1.8326.0322

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF - SP nº 40.796

#### **Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca registrada

**IB200122**



**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/02/2022.**



## Anexo B

### Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
29/8/2013	0721926/13-1	(10458) – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2011	439317/11-1	1489 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de local de fabricação do fármaco	22/07/2013	Composição  7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento  Dizeres legais	VP/VPS	300 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 5 ML
18/02/2014	0126584/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10451 - ANVISA	18/02/2014	0126584/14-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10451 - ANVISA	18/02/2014	10. SUPERDOSE  Dizeres legais	VP/VPS	300 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 5 ML
04/02/2015	0102436/15-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10451 - ANVISA	04/02/2015	0102436/15-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10451 - ANVISA	04/02/2015	Dizeres legais	VP/VPS	300 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 5 ML

30/03/2017	0510584/17-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/03/2017	0510584/17-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 -	30/03/2017	<p><b>VP</b></p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p><b>VPS</b></p> <p>3. CARACTERÍSTIC AS FARMACOLÓGIC AS</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/VPS	300 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 5 ML
------------	--------------	--	------------	--------------	--	------------	---	--------	---

13/09/2019	2165506/19-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/03/2019	0291725/19-4	1440- MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de transferência de titularidade de registro (incorporação de empresa)	03/06/2019	Dizeres legais	VP/VPS	300 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 5 ML
			09/09/2019	2130060/19-7	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	09/09/2019			
23/09/2019	2239831/19-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/09/2019	2239831/19-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/09/2019	<b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? <b>VPS</b> 4.CONTRAINDICA- ÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRCAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 5 ML

08/12/2020	4343311/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/12/2020	4343311/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/12/2020	<b>VP/VPS</b> DIZERES LEGAIS  <b>VPS</b> 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 5 ML
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  <b>VPS</b> 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	300 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 5 ML