

INSUNORM[®] N
(Derivada de DNA recombinante)

Biocon Biologics do Brasil Ltda.

Suspensão injetável
100 UI/MI

Destinação Comercial

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

INSUNORM® N

(Insulina humana - derivada de DNA recombinante)

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável de **INSUNORM® N** (Insulina humana - derivada de DNA** recombinante) concentração 3,5* mg, em embalagem com 1 frasco-ampola.

*Cada UI corresponde a 0,035 mg de insulina humana anidra e **Ácido desoxirribonucleico.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de suspensão injetável de **INSUNORM® N** (Insulina humana - derivada de DNA recombinante) contém 100 UI de Insulina humana (derivada de DNA recombinante).

Excipientes: metacresol, glicerol, fenol, sulfato de protamina, fosfato de sódio dibásico, zinco e água para injeção.

INSUNORM® N é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao INSUGEN®. O desenvolvimento do INSUNORM® N demonstrou que ele é comparável ao INSUGEN® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

INSUNORM® N (insulina humana) contém como substância ativa insulina humana biossintética (derivada de DNA recombinante, produzida por expressão em *Pichia pastoris*). **INSUNORM® N** (insulina humana) é indicado para tratamento do diabetes mellitus quando for necessário o uso da insulina para manutenção da homeostase da glicose.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados de eficácia de **INSUNORM® N** (insulina humana) são idênticos ao da insulina humana, pois a estrutura química é idêntica à insulina humana produzida pelo pâncreas.

Dr. Subodh Kanchi conduziu um estudo clínico multicêntrico¹ com 5973 pacientes utilizando **INSUGEN®/INSUNORM® (INSUNORM® R, INSUNORM® N e INSUNORM® 70/30)**. O estudo foi feito na Índia em pacientes diabéticos, dos quais 5,56% (334) eram diabetes mellitus tipo I e 92,66% (5555) diabetes mellitus tipo II. Em 99% desses pacientes (5915) a opinião foi de que o tratamento variou de excelente à regular quando quanto à resposta terapêutica esperada.

Referências bibliográficas:

¹ Dr. Subodh Kanchi et al. A Multi-centric Open, Prospective, Naturalistic study of **INSUGEN** formulations in treating Indian Diabetic Population. Postmarketing Results of **INSUGEN** Drug Evaluation – PRIDE; 28- August-2006.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: A insulina, um hormônio secretado pelas células beta do pâncreas, desempenha um papel essencial no controle do metabolismo e armazenamento de carboidratos, lipídios e proteínas. No músculo e em outros tecidos (exceto no cérebro), a insulina causa um rápido transporte intracelular de glicose e aminoácidos, promove o anabolismo e inibe o catabolismo de proteínas. No fígado, a insulina induz a captação e o armazenamento da glicose na forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

Farmacocinética: A farmacocinética da insulina não reflete a sua ação metabólica. Ao se estudar a atividade insulínica, é mais apropriado examinar as curvas de utilização de glicose. As variações individuais de perfil de resposta glicêmica são dependentes de fatores tais como dose, local de injeção e atividade física do paciente.

INSUNORM® N (NPH - insulina humana) é uma suspensão isofana de insulina solúvel de ação intermediária. Seu efeito se inicia dentro de 1h à 1h e meia e atinge sua intensidade máxima entre 4 e 12 horas. Seu efeito pode permanecer por até 24 horas. A suspensão estéril de **INSUNORM® N** (insulina humana) contém 100 UI de insulina/mL e é apropriada para injeção subcutânea. **Não deve ser usada por via intravenosa ou intramuscular**

4. CONTRAINDICAÇÃO

INSUNORM® N (insulina humana) é contraindicada nos casos de hipoglicemia e de hipersensibilidade à insulina humana ou a qualquer componente da fórmula do produto. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A insulina humana difere das insulinas provenientes de animais por ser estruturalmente idêntica à insulina produzida pelo pâncreas humano e pelo processo de fabricação, que é específico. Qualquer mudança de insulina deve ser feita com cautela e somente sob orientação médica. Alterações na pureza, concentração, marca (fabricante), tipo (Regular, NPH, Lenta etc.), espécie (bovina, suína, bovina-suína, humana) e/ou método de fabricação (DNA recombinante ou origem animal) podem resultar na necessidade de uma alteração na dose. Alguns pacientes que venham a usar **INSUNORM® N** (insulina humana, derivada de DNA recombinante) poderão necessitar de um ajuste de dose, em relação à insulina de origem animal que vinham recebendo. Este ajuste poderá ocorrer na primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Alguns pacientes que apresentaram reações hipoglicêmicas após serem transferidos da insulina de origem animal para insulina humana relataram que os primeiros sintomas de alerta de hipoglicemia foram menos pronunciados ou diferentes daqueles experimentados com a insulina de origem animal.

HIPOGLICEMIA DURANTE A INSULINOTERAPIA:

A hipoglicemia é uma das reações adversas mais frequentes, experimentadas por pacientes sob insulino terapia. Pode ser causada por:

1. Administração de dose excessiva de insulina;
2. Perda ou atraso das refeições;
3. Exercício ou trabalho acima do normal;
4. Doenças infecciosas (principalmente com diarreia ou vômito);
5. Alterações na necessidade de insulina por parte do organismo;
6. Doenças das glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide ou evolução de doença renal ou hepática;
7. Interações com outras drogas que diminuem a glicemia, tais como hipoglicemiantes orais, salicilatos (por ex., aspirina), sulfas e alguns antidepressivos;
8. Consumo excessivo de bebidas alcoólicas.

Os sintomas de hipoglicemia de leve a moderada gravidade podem ocorrer subitamente e incluem: sudorese, tontura, palpitação, tremor, fome, inquietação, sonolência, distúrbios do sono, ansiedade, visão embaçada, dificuldade de fala, humor deprimido, tremor (mãos, pés, lábios ou língua), sensação de cabeça leve, incapacidade de concentração, cefaleia, irritabilidade, comportamento anormal, movimento instável, alterações da personalidade. Os sintomas de hipoglicemia grave incluem: desorientação, inconsciência, convulsões e morte. Portanto, é importante que seja prestada assistência médica imediatamente. Os primeiros sintomas de alerta de hipoglicemia podem ser diferentes ou menos pronunciados sob certas condições, tais como: diabetes de longa duração, presença de neuropatia diabética, uso de medicações como betabloqueadores, alterações na formulação de insulina ou intensificação no controle do diabetes (três ou mais injeções de insulina por dia). Os pacientes devem ser alertados quanto a essas possibilidades. Sem o reconhecimento dos primeiros sintomas de alerta, o paciente pode não ser capaz de tomar as providências para evitar uma hipoglicemia mais grave. Por essa razão, deve estar alerta para os vários tipos de sintomas que possam indicar hipoglicemia. Os pacientes que já apresentaram hipoglicemia sem os primeiros sintomas de alerta, devem monitorar a taxa de glicose no sangue frequentemente, especialmente antes de atividades, tais como dirigir. Se a taxa de glicose no sangue estiver abaixo da glicemia normal em jejum, o paciente deve comer ou beber alimentos contendo açúcar para corrigir a hipoglicemia. A hipoglicemia de leve a moderada gravidade pode ser tratada com ingestão de alimentos ou bebidas contendo açúcar. Os pacientes devem ter sempre à mão uma fonte rápida de açúcar, tais como balas açucaradas

ou tabletes de açúcar. A hipoglicemia mais grave pode requerer assistência médica. Pacientes incapazes de ingerir açúcar ou que estejam inconscientes necessitam de injeção de glucagon ou devem ser tratados com a administração intravenosa de glicose em estabelecimento médico apropriado. Os pacientes devem aprender a reconhecer os sintomas próprios de hipoglicemia. Se não houver segurança com relação aos sintomas, monitorar a glicose no sangue com frequência para ajudar a reconhecê-los. Se houver episódios frequentes de hipoglicemia ou dificuldade em reconhecer os sintomas, o paciente deverá ser orientado a consultar o médico para discutir possíveis alterações na terapia, planos de alimentação e/ou programas de exercícios para ajudar a evitar a hipoglicemia.

HIPERGLICEMIA E CETOACIDOSE DIABÉTICA:

A hiperglicemia pode se desenvolver se os níveis de insulina no organismo forem muito baixos. Pode ser causada por:

1. Não tomar ou tomar menos insulina do que a prescrita pelo médico.
2. Comer acima do regime alimentar estabelecido.
3. Desenvolvimento de febre ou infecção ou outra situação de estresse. Em pacientes com diabetes tipo 1, a hiperglicemia prolongada pode resultar em cetoacidose diabética. Os primeiros sintomas de cetoacidose diabética aparecem gradativamente, após um período de horas ou dias e incluem: sensação de fadiga, rubor facial, sede, perda de apetite e hálito com odor de maçã fresca. Na acidose, os testes de urina mostram grande quantidade de glicose e corpos cetônicos. Os sintomas mais graves são dispneia e taquicardia. Se não tratada, a cetoacidose diabética pode levar a náusea, vômito, desidratação, perda de consciência e morte. Portanto, é importante que o paciente receba assistência médica imediatamente.

USO DURANTE A GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO:

Não há restrições no tratamento do diabetes com insulina durante a gravidez, uma vez que a insulina não atravessa a barreira placentária.

É fundamental manter um controle adequado da paciente tratada com insulina (diabetes insulínica dependente ou gestacional) durante toda gravidez. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre e aumentam durante o segundo e terceiro trimestres.

As pacientes devem informar ao seu médico se estiverem grávidas ou se pretenderem engravidar. Pacientes diabéticas que estiverem amamentando podem necessitar de ajustes de doses, de dieta ou ambos.

A insulina é a droga de escolha no controle do diabetes mellitus durante a gravidez.

Categoria de Risco: B.

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

Na lactação pode ocorrer excreção no leite.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

CARCINOGÊNESE, MUTAGÊNESE E DANOS À FERTILIDADE:

A insulina humana biossintética é produzida por tecnologia recombinante. Nenhum evento sério foi reportado nos estudos toxicológicos subcrônicos. A insulina humana não foi mutagênica em bactérias em ensaios de toxicidade genética in vitro e in vivo.

DOENÇAS OU ALTERAÇÕES EMOCIONAIS:

Durante uma doença ou alterações emocionais as necessidades de insulina podem ficar aumentadas.

DOENÇAS CONCOMITANTES:

Na presença de doenças das glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide e de insuficiência renal ou hepática, as necessidades de insulina podem ser significativamente alteradas.

MUDANÇA NAS ATIVIDADES OU NA DIETA:

Poderá ser necessário um ajuste da dose se os pacientes aumentarem a sua atividade física ou mudarem sua dieta usual.

EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE DIRIGIR E OPERAR MAQUINÁRIO:

A capacidade de concentração e reação do paciente pode ser prejudicada como resultado de hipoglicemia. Isto pode constituir um risco em situações onde estas habilidades sejam de especial importância, como, por exemplo, dirigir carro e operar maquinário. Os pacientes devem ser instruídos a tomar as precauções para evitar a ocorrência de hipoglicemia enquanto estiverem dirigindo. Isto é particularmente importante no caso de pacientes que costumam ter dificuldade de perceber os sintomas de alerta de hipoglicemia ou naqueles que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A incapacidade de dirigir automóveis nestas circunstâncias deve ser considerada.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO:

CRIANÇAS - Não foram realizados estudos de segurança e eficácia com pacientes pediátricos.

IDOSOS - Devem usar com cuidado pelo risco aumentado de hipoglicemia.

PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL - Não foram realizados estudos de segurança e eficácia em pacientes com insuficiência renal. Precauções devem ser tomadas durante o uso do produto nestes pacientes. Podem ser necessários ajustes nas doses.

PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA - Não foram realizados estudos de segurança e eficácia em pacientes com insuficiência hepática. Precauções devem ser tomadas durante o uso do produto nestes pacientes. Podem ser necessários ajustes nas doses.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As necessidades de insulina podem ser aumentadas se o paciente estiver tomando medicamentos capazes de elevar a glicemia, tais como: contraceptivos orais, corticosteroides ou hormônios da tireoide. As necessidades de insulina podem ser reduzidas na presença de drogas hipoglicemiantes, tais como: hipoglicemiantes orais, salicilatos (por ex., aspirina), sulfas e alguns antidepressivos (inibidores da MAO).

Não foram estudados os efeitos da mistura de **INSUNORM® N** (insulina humana) com insulinas de origem animal ou insulina humana de outros fabricantes.

Interação medicamento/alimento

Alimento:

Ervas/Suplementos nutricionais: Recomenda-se cautela no uso de produtos contendo cromo (frequentemente presente na forma de picolinato de cromo, em alguns suplementos nutricionais), alho (óleo de alho) ou gymnema (Gymnema sylvestre), pois podem aumentar o risco de hipoglicemia em pacientes usando insulina.

Álcool: Pequenas quantidades de álcool, tomadas numa refeição, geralmente, não causam problemas. Contudo grandes quantidades de álcool tomadas por um tempo longo ou numa única ocasião, sem alimento, pode aumentar o efeito hipoglicemiante da insulina. Isto pode manter os níveis baixos de glicose no sangue por um período maior do que o normal.

Interação medicamento/exames laboratoriais:

O uso de insulina interfere nos resultados de alguns exames laboratoriais, que servem como parâmetros de monitorização da insulino terapia. São eles:

Exame de urina: glicose e cetona;

Exame de sangue: glicose, eletrólitos (a insulina desloca o potássio do espaço extracelular para o intracelular, diminuindo, conseqüentemente, a concentração sérica de potássio), Hb A1c (hemoglobina glicosilada).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

INSUNORM® N não deve ser exposto ao calor excessivo ou à luz solar direta. O seu frasco deve ser guardado sob refrigeração, entre 2 e 8°C, mas nunca colocado em congelador. Não utilizar o produto caso tenha sido congelado. Se não for possível a refrigeração, o frasco de **INSUNORM® N** em uso poderá ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), longe de fonte de calor e de luz solar direta, por até 28 dias. Após este período, qualquer conteúdo do frasco deverá ser descartado.

O prazo de validade do medicamento, a partir da data de fabricação, é de 24 meses, desde que não esteja em uso e mantido fechado, sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Após a primeira utilização, o **INSUNORM® N** se mantém válido por 28 dias quando armazenado no frasco original entre 15 e 30°C.

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.

INSUNORM® N contém uma suspensão que, após suave agitação, apresenta-se leitosa ou turva. Não use se, após a agitação, não houver homogeneização do líquido, se houver grumos suspensos ou presença de partículas no fundo ou paredes do frasco, conferindo-lhe aparência de embaçado.

Após aberto, válido por 28 dias quando armazenado no frasco original entre 15 e 30°C.

Antes de usar, observe o aspecto desse medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

INSUNORM® N deve ser injetado por via subcutânea, inclusive quando forem usadas bombas de infusão contínua de insulina. A injeção subcutânea deve ser feita na parte superior dos braços, coxas, nádegas ou no abdome. A fim de evitar a ocorrência de lipodistrofia nos locais de injeção, estes devem ser alternados, de maneira que o mesmo local não seja utilizado mais que uma vez em um mês. Cuidados deverão ser tomados para que nenhum vaso sanguíneo seja atingido no momento da injeção. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção.

AGULHAS, SERINGAS, REFIS E/OU CANETAS DE INSULINA NÃO DEVEM SER USADAS POR MAIS DE UMA PESSOA.

POSOLOGIA

A posologia é individualizada e determinada em função das necessidades do paciente.

A necessidade média diária de insulina para tratamento do diabetes varia, geralmente, entre 0,5 e 1 UI/kg, mas depende das necessidades metabólicas individuais.

Por essa razão, é recomendável um controle metabólico adequado, que inclui monitorização frequente da glicemia, especialmente em pacientes geriátricos, com atenção especial para evitar ocorrência de episódios de hipoglicemia. **INSUNORM® N** deve ser administrado subcutaneamente, de preferência na coxa ou parede abdominal. Se conveniente, poderá ser usada a região glútea ou a deltoidea. A injeção subcutânea na parede abdominal resulta numa absorção mais rápida do que as efetuadas em outras regiões. Alternar os locais de injeção, de maneira que o mesmo local não seja utilizado mais que uma vez por mês, aproximadamente.

Após a injeção de insulina o local da aplicação não deve ser massageado. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de injeção. Trinta minutos após a injeção o paciente deverá consumir um alimento contendo carboidratos. A dose usual de insulina pode ser afetada por variações na alimentação, atividade física ou esquema de trabalho. O paciente deve seguir cuidadosamente as instruções médicas para evitar essas variações.

NECESSÁRIO ADQUIRIR AGULHAS

Outros fatores também capazes de afetar a dose de insulina são:

Doenças: Especialmente as que evoluem com náuseas e vômitos, podem causar variações nas necessidades de insulina. Mesmo que o paciente não esteja comendo, ainda assim ele irá necessitar de insulina. Em caso de doença, um planejamento diário especial de doses deve ser estabelecido, com base no tipo de doença e estado do paciente.

Gravidez: o controle do diabetes é especialmente importante para a paciente e o bebê. O paciente pode ter mais dificuldades de controlar a diabetes durante a gravidez. Caso a paciente esteja amamentando, pode necessitar fazer ajustes de doses, de dieta ou ambos.

Crianças: Não foram realizados estudos de segurança e eficácia em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos: devem usar com cuidado pelo risco aumentado de hipoglicemia.

Pacientes com insuficiência renal (mau funcionamento dos rins): Não foram realizados estudos de segurança e eficácia em pacientes com insuficiência renal. Precauções devem ser tomadas durante o uso do produto nestes pacientes. Ajuste na dosagem poderá ser requerido.

Pacientes com insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado): Não foram realizados estudos de segurança e eficácia em pacientes com insuficiência hepática. Precauções devem ser tomadas durante o uso do produto nestes pacientes. Ajuste na dosagem poderá ser requerido.

Medicamentos: Muitos medicamentos podem interferir na necessidade de insulina, tais como os listados na parte desta bula que trata das Interações Medicamentosas.

Atividade física: A prática de exercícios pode diminuir as necessidades orgânicas de insulina durante e algum tempo após a atividade.

Os exercícios podem também acelerar o efeito de uma dose de insulina, especialmente se o exercício envolver a área do corpo relacionada ao local da injeção (por exemplo, as pernas não devem ser usadas para injeção se o paciente depois for correr).

Viagem: Ajustes de doses devem ser feitos se o paciente estiver viajando para locais com mais de duas horas de diferença de fuso horário.

9. REAÇÕES ADVERSAS

LIPODISTROFIA - Raramente, a administração subcutânea de insulina pode resultar em lipoatrofia (depressão na pele) ou lipohipertrofia (aumento ou espessamento do tecido). Uma mudança na técnica de injeção pode ajudar a aliviar o problema.

METABÓLICAS - Hipoglicemia (ver advertências), resistência à insulina.

ALERGIA À INSULINA

Alergia local - Ocasionalmente, os pacientes apresentam eritema, edema e prurido no local da injeção de insulina. Esta reação usualmente desaparece em poucos dias ou em poucas semanas. Em alguns casos, pode estar relacionada a outros fatores, tais como irritação causada por drogas usadas na limpeza da pele ou por técnica inadequada de injeção.

Alergia sistêmica - Menos comum, mas potencialmente mais grave, é a alergia generalizada à insulina, que pode causar erupção em todo o corpo, dispneia, sibilância, hipotensão, taquicardia ou sudorese. Casos graves de alergia generalizada podem causar risco de morte. Nos estudos da Biocon Limited¹ com INSUGEN[®]/INSUNORM[®] (INSUNORM[®] R, INSUNORM[®] N e INSUNORM[®] 70/30), em que se analisaram 6097 pacientes diabéticos, ocorreram eventos adversos em 27 (0,44%) - não sérios em 22 (0,36%) e sérios em 5 (0,08%) - relatados em vários grupos de tratamento analisados em conjunto. Dentro dos critérios de ocorrência só foram observadas reações incomuns e raras. Dos 27 eventos adversos 25 foram hipoglicemia, 1 cefaleia e 1 urticária.

Reação incomum ($>1/1.000$ e $\leq 1/100$: $>0,1\%$ e $\leq 1\%$): Hipoglicemia (0,41%).

Reações raras ($> 0,01\%$ e $\leq 0,1\%$) Cefaleia (0,016%) e urticária (0,016%)

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas: A dose excessiva de insulina ocasiona hipoglicemia, acompanhada por sintomas que incluem apatia, confusão, palpitações, sudorese, vômitos e cefaleia.

Tratamento: A hipoglicemia pode ocorrer como resultado de dose excessiva de **INSUNORM® N** (insulina humana) em relação à ingestão de alimentos, ao gasto energético ou ambos. Os episódios leves de hipoglicemia geralmente podem ser tratados com glicose oral. Podem ser necessários ajustes na dose da droga, dieta alimentar ou exercícios físicos. Episódios mais graves, evoluindo com coma, convulsões ou dano neurológico podem ser tratados com glucagon por via intramuscular/subcutânea ou com glicose concentrada por via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão contínua de carboidratos e observação, uma vez que a hipoglicemia pode recorrer após uma aparente recuperação clínica.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1664.0008

Produzido por:

Biocon Biologics Limited

Bengaluru - País: Índia

Importado e Registrado por:

Biocon Biologics do Brasil Ltda.

Av. Talma Rodrigues Ribeiro, nº 147, Galpão 02 sala 60 MOD A/B/C/D/E - Portal de Jacaraípe
Serra / ES – Brasil.

CNPJ: 38.108.988/0001-80.

SAC: 0800 891 4130

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Insunorm N-001

Histórico de alteração para 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 de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentações relacionadas
07/08/2015	0699397154	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5–Advertências e Precauções 7–Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8–Posologia e modo d usar 9 – Reações Adversas III – Dizeres Legais	VP/VPS	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
06/10/2016	2363712169	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - Dizeres Legais	VP/VPS	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
17/01/2019	0049161196	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2017	2237263/17- 6	7219 - PEDIDO DE RETIFICAÇÃO DE PUBLICAÇÃO - EMPRESA	29/01/2018	I. Identificação Do Medicamento III - Dizeres Legais	VP/VPS	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
26/04/2021	1597603213	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - Dizeres Legais	VP/VPS	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
30/06/2021	2540364217	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - Dizeres Legais	VP/VPS	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML

18/10/2021	4116511218	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2021	4063112215	11981 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Menor	N/A	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
31/03/2022	1473228221	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2022	0517570220	70207 - MEDICAMENTOS - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL	28/03/2022	III – Dizeres Legais	VP/VPS	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
25/07/2025	0973010258	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2025	0097918253	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro(operação comercial)	24/03/2025	III – Dizeres Legais	VP/VPS	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML
06/05/2026	-	10456-PRODUTO BIOLÓGICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	-Adequação à RDC 768/2022 e 1008/2025; -Atualização das frases de restrição. VPS: Apresentações, 5- Advertências e precauções, 8- Posologia e modo de usar, Dizeres Legais. VP: Apresentações, 3- Quando não devo usar este medicamento?, 4-O que devo saber antes de usar este medicamento?, 6-Como devo usar este medicamento?, Dizeres Legais.	VP/VPS	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML