



**cloridrato de bupivacaína + glicose**

Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda.

**Solução Injetável**

5,0 mg/mL + 80 mg/mL

cloridrato de bupivacaína + glicose  
“Medicamento genérico, Lei N.º. 9.787, de 1999”



## APRESENTAÇÕES

Solução Injetável estéril e apirogênica (5,0 mg/mL + 80 mg/mL): embalagem com 50 ou 100 ampolas contendo 4 mL cada.

## VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRATECAL (para raquianestesia hiperbárica) USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

cloridrato de bupivacaína.....	5 mg
glicose.....	80 mg
excipientes (água para injetáveis) q.s.p.....	1 mL

**Caramelização da glicose pode ocorrer durante autoclavagem, portanto cloridrato de bupivacaína +glicose não deve ser reesterilizada.**

**Não é recomendado a adição de soluções a cloridrato de bupivacaína hiperbárica.**

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para causar raquianestesia para cirurgia (exemplo: cirurgia urológica e dos membros inferiores de 2-3 horas de duração, cirurgia abdominal de 45-60 minutos de duração).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo longitudinal, randomizado, duplo-cego, com 60 mulheres, ASA I e II, objetivou comparar a eficácia da raquianestesia com bupivacaína hiperbárica 0,5% em relação a ropivacaína hiperbárica 0,5%. Para tanto, as participantes foram submetidas à cesárea eletiva e alocadas em dois grupos que receberam raquianestesia com 12 mg de bupivacaína hiperbárica 0,5% em glicose 8% ou com 18 mg de ropivacaína hiperbárica 0,5%. Foi observado que o início do bloqueio sensorial para T10 ou para o nível máximo foi mais rápido no grupo que recebeu a bupivacaína. Além disso, a bupivacaína causou um bloqueio sensorial por 188 minutos em média, tempo esse superior a média de 162 minutos alcançada pela ropivacaína. Quanto ao bloqueio motor, a bupivacaína também apresentou uma duração de efeito superior em relação a ropivacaína (média de 158 minutos *versus* 113 minutos, respectivamente). Os autores concluíram que, em ambos os grupos, a raquianestesia foi eficiente. Porém, a bupivacaína hiperbárica 0,5% apresentou ação inicial anterior à ropivacaína hiperbárica 0,5%, bem como duração mais prolongada no bloqueio motor e sensorial.

*Referência: Chung CJ, Chung CJI, Choi SR, Yeo KH, Park HS, Lee SI, Chin YJ. Hyperbaric Spinal Ropivacaine for Cesarean Delivery: A Comparison to Hyperbaric Bupivacaine. Anesth Analg. 2001;93(1):157-61.*

A eficácia da bupivacaína hiperbárica 0,5% também foi comparada com outras concentrações de bupivacaína. Um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego fez essa comparação em relação a ropivacaína 1%. Após seu consentimento, 65 mulheres foram selecionadas para o procedimento de cesárea eletiva com raquianestesia. Dentre elas, 33 foram sorteadas para receber aplicação de ropivacaína, enquanto 32 receberam bupivacaína. Novamente, a bupivacaína apresentou um efeito mais prolongado em relação à ropivacaína quando ao bloqueio sensorial (média de 175 *versus* 132 minutos, respectivamente) e motor (média de 168 *versus* 124 minutos, respectivamente). Os autores concluíram que apesar das diferenças observadas os dois medicamentos podem ser considerados eficazes a anestesia em procedimentos de cesárea.

*Referência: Olapour A, Akhondzadeh, R, Rashidi, M, Gousheh, M, & Homayoon, R. Comparing the effect of bupivacaine and ropivacaine in cesarean delivery with spinal anesthesia. Anesthesiology and Pain Medicine. 2020, 10(1).*

Um estudo prospectivo, duplo cego, randomizado, com 96 pacientes submetidas a procedimento de cesariana eletiva foram distribuídas em quatro grupos empregando-se como anestésico local (AL) a bupivacaína hiperbárica a 0,5% na dose fixa de 10 mg (2 mL), associada aos adjuvantes (sufentanila ou clonidina ou morfina) sendo GI (sem adjuvante); GII (sufentanil; 5,0 µg); GIII (morfina; 100 µg); e GIV (clonidina; 75 µg). Foram avaliados: início e nível de bloqueio sensitivo; analgesia peroperatória; grau e tempo para regressão do bloqueio motor; duração da analgesia; sedação; repercussões materno-fetais. O início do bloqueio foi significativamente menor nos grupos com adjuvantes em comparação com o Grupo I. No peroperatório, pacientes dos Grupos I e III referiram dor. A duração da analgesia foi significativamente maior no Grupo II e o tempo para desbloqueio motor foi significativamente maior no Grupo IV. Prurido ocorreu nos grupos II e III. A sedação foi significativa no Grupo IV. A hipotensão arterial foi prolongada no Grupo

IV. Com isso, os autores concluíram que a associação de anestésicos locais (AL) a adjuvantes por via subaracnóidea melhora a qualidade do bloqueio e prolonga a duração da analgesia observando-se que a adição de sufentanila e clonidina à bupivacaína hiperbárica proporcionou adequada anestesia para cesariana e boa analgesia pós-operatória. A clonidina causou mais sedação peroperatória e maior tempo para desbloqueio motor. O prurido foi evidente quando do emprego de opióides.

*Referência: Braga AA, Frias JAF, Braga FS, Potério GB et cols. Raquianestesia em Operação Cesariana. Emprego da Associação de Bupivacaína Hiperbárica (10 mg) a Diferentes Adjuvantes. Revista Brasileira de Anestesiologia 2012; 62: 6: 775-787.*

Cento e cinquenta pacientes em estado físico ASA I e II, sem medicação pré-anestésica, com idade entre 20 e 60 anos, programados para intervenção cirúrgica ortopédica unilateral sob raquianestesia foram aleatoriamente separados em três grupos. Pacientes do grupo Iso receberam 5 mg de bupivacaína a 0,5% isobárica; pacientes do grupo Hiper receberam 5 mg de bupivacaína a 0,5% hiperbárica e os pacientes do grupo Hipo receberam 5 mg de bupivacaína a 0,15% hipobárica com objetivos de se obter raquianestesia unilateral. As soluções foram administradas no espaço L3- L4 com o paciente na posição lateral e permanecendo nesta posição por 20 minutos. A anestesia sensitiva foi avaliada pelo teste da picada da agulha. O bloqueio motor foi avaliado pela escala modificada de Bromage. Ambos os bloqueios foram comparados com o lado não operado e entre si. Foi observado uma diferença significativa entre o lado operado e não-operado em todos os três grupos aos 20 minutos, mas maior frequência de raquianestesia unilateral foi obtida com as soluções hiperbárica e hipobárica de bupivacaína. Bloqueio sensitivo e motor foram observados em 14 dos 50 pacientes do Grupo Iso, 38 dos 50 pacientes no Grupo Hiper e 40 dos 50 pacientes no Grupo Hipo. Não ocorreram alterações hemodinâmicas em nenhum paciente. Não foram observados cefaléia pós-punção nem sintomas neurológicos temporários. Os autores concluíram que a raquianestesia com soluções hipobárica e hiperbárica proporcionou maior frequência de unilateralidade. Após 20 minutos a solução isobárica de bupivacaína mobilizou-se no líquido cefalorraquidiano (LCR), resultando em apenas 28% de raquianestesia unilateral. *Referência: Imbelloni LE, Beato L, Cordeiro JA - Baixa Dose de Bupivacaína Isobárica, Hiperbárica ou Hipobárica para Raquianestesia Unilateral. Revista Brasileira de Anestesiologia, 2007; 57: 3: 261 –271.*

Outros tipos de cirurgia também foram considerados na avaliação da eficácia da bupivacaína hiperbárica 0,5%. Quarenta pacientes ASA I e II que seriam submetidos a cirurgias de abdômen inferior, região perineal ou de membros inferiores sob raquianestesia foram recrutados e randomizados em dois grupos destinados a comparar a eficácia da bupivacaína hiperbárica 0,5% em relação a ropivacaína hiperbárica 0,5%. Neste estudo, foram avaliados a duração do bloqueio sensorial (através de pequenas agulhadas), intensidade e duração do bloqueio motor (através da escala de Bromage) e o tempo até a recuperação da capacidade dos pacientes de se locomover e urinar. Quanto ao bloqueio sensorial, os autores observaram diferenças entre os grupos em relação ao seu tempo de início na região T10 (mais rápido para a bupivacaína), ao seu alcance nos nervos espinhais mais superiores (maior para a bupivacaína) e sua duração (maior para a bupivacaína). Os pacientes que receberam ropivacaína recuperaram sua capacidade de se locomover e de urinar mais cedo. Os autores concluíram que a apesar dos tempos diferentes de recuperação, os dois anestésicos produziram bloqueio anestésico adequado durante os procedimentos cirúrgicos realizados.

*Referência: Whiteside, JB, Burke, D, & Wildsmith, JAW. Comparison of ropivacaine 0.5%(in glucose 5%) with bupivacaine 0.5%(in glucose 8%) for spinal anaesthesia for elective surgery. British Journal of Anaesthesia. 2003, 90(3), 304-308.*

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A bupivacaína é um anestésico local do tipo amida. Quando administrada como um anestésico para raquianestesia tem um rápido início de ação e uma duração de média a longa. A duração é dose-dependente.

O cloridrato de bupivacaína é hiperbárica e a sua difusão inicial no espaço subaracnóide é consideravelmente afetada pela gravidade. O cloridrato de bupivacaína hiperbárica difunde na direção da cabeça mais extensivamente do que as soluções isobáricas, mesmo na posição horizontal quando o efeito da gravidade é mínimo. Devido à maior distribuição intratecal e à conseqüente menor concentração média, a duração da anestesia tende a ser menor. Portanto, as soluções sem glicose produzem um nível de bloqueio mais baixo, mas de maior duração, que a solução hiperbárica.

#### Propriedades Farmacodinâmicas

O cloridrato de bupivacaína, assim como outros anestésicos locais, causa um bloqueio reversível da propagação dos impulsos ao longo das fibras nervosas ao impedir a entrada de íons através da membrana do nervo. Admite-se que os anestésicos locais tipo amida atuam dentro dos canais de sódio da membrana nervosa.

#### Propriedades Farmacocinéticas

O cloridrato de bupivacaína tem um pKa de 8,1 a 25°C e um coeficiente de partição óleo/água de 27,5.

A absorção a partir do espaço subaracnoide é relativamente lenta e este fato, juntamente com a pequena dose necessária para a raquianestesia, lenta a concentração plasmática máxima, que é aproximadamente 0,4 mcg/mL para cada 100 mg injetados. Isto significa que a máxima dose recomendada (20 mg) resultaria em níveis plasmáticos inferiores a 0,1 mcg/mL. Após injeção i.v., o cloridrato de bupivacaína tem um clearance plasmático total de 0,58 L/min, um volume de distribuição no estado de equilíbrio de

73L, uma meia-vida de eliminação de 2,7 h e uma taxa de extração hepática de 0,40. O clearance do cloridrato de bupivacaína é quase completamente devido ao metabolismo hepático, e depende do fluxo sanguíneo hepático e da atividade das enzimas metabolizadoras. O cloridrato de bupivacaína atravessa prontamente a placenta e o equilíbrio com respeito ao fármaco livre será alcançado. A taxa de ligação plasmática no feto é menor que a da mãe, o que resulta em concentração plasmática mais baixa no feto do que na mãe. Entretanto, a concentração de fármaco livre é igual na mãe e no feto.

O cloridrato de bupivacaína passa para o leite materno, mas em quantidades tão pequenas que não acarreta risco para a criança.

Somente 6% do cloridrato de bupivacaína é excretada na forma inalterada, sendo os principais metabólitos a 2,6-pipecolilxilidina (PPX) e seus derivados.

A duração da analgesia (até o nível dos segmentos T10 e T12) varia entre 2 e 3 horas. A solução de cloridrato de bupivacaína hiperbárica a 0,5% produz moderado relaxamento muscular dos membros inferiores que dura por 2 a 2,5 horas. O bloqueio motor da musculatura abdominal torna a solução adequada para a realização de cirurgia abdominal (45 – 60 min). A duração do bloqueio motor não excede a duração da analgesia.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade conhecida aos anestésicos locais do tipo amida ou aos outros componentes da fórmula. Doenças cérebro espinhais, tais como meningite, tumores, poliomielite e hemorragia cerebral. Artrite, espondilite e outras doenças da coluna que tornem impossível a punção. Também é contraindicado na presença de tuberculose ou lesões metastáticas na coluna.

Septicemia.

Anemia perniciosa com degeneração subaguda da medula espinhal.

Descompensação cardíaca, derrame pleural maciço e aumento acentuado da pressão intra-abdominal como ocorre em ascites maciças e tumores.

Infecção pirogênica da pele no local ou adjacente ao local da punção.

Choque cardiogênico e choque hipovolêmico.

Alterações da coagulação ou sob tratamento com anticoagulante.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

A raquianestesia deve ser apenas usada por ou sob a supervisão de médicos com o conhecimento e experiência necessários. Raquianestesia deve ser administrada apenas em local totalmente equipado, onde todos os equipamentos de ressuscitação e drogas devem estar imediatamente disponíveis. O anestesista deve estar atento até que a operação termine e deve supervisionar a recuperação até que a anestesia tenha acabado. As injeções devem ser sempre administradas lentamente e com frequente aspiração para evitar injeção intravascular acidental rápida que possa causar efeitos tóxicos.

Acesso intravenoso, por exemplo, uma infusão IV, deve ter sido estabelecido antes de iniciar a raquianestesia.

Independentemente do anestésico local usado, podem ocorrer hipotensão e bradicardia. Este risco pode ser reduzido quer seja pelo aumento do volume circulatório com soluções cristalóides, ou injetando um vasopressor como a efedrina 20-40 mg i.m., ou tratado imediatamente com, por exemplo, 5-10 mg de efedrina intravenosamente, que pode ser repetida, se necessário.

A hipotensão é comum em pacientes com hipovolemia devida a hemorragia ou desidratação e naqueles com oclusão cavo-aórtica devida a tumor abdominal ou ao útero grávido na gravidez avançada. A hipotensão é mal tolerada por pacientes com doenças coronarianas ou cerebrovasculares.

A raquianestesia pode ser imprevisível e bloqueios muitos altos são encontrados algumas vezes, com paralisia dos músculos intercostais, e até mesmo do diafragma, especialmente na gravidez. Em ocasiões raras pode ser necessário assistir ou controlar a ventilação.

Acredita-se que distúrbios neurológicos crônicos como esclerose múltipla, hemiplegia antiga devida a acidente vascular cerebral, etc., não são adversamente afetadas pela raquianestesia, mas exigem cuidados.

**NOTA:** Considerando que a raquianestesia pode ser preferível à anestesia geral em alguns pacientes de alto risco, quando o tempo permitir, deve-se tentar otimizar sua condição geral no pré-operatório.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas**

A raquianestesia por si tem pequeno efeito na função mental e coordenação, mas prejudicará temporariamente a locomoção e o estado de atenção.

#### **Uso durante a gravidez e lactação**

É razoável presumir que tem sido administrado o cloridrato de bupivacaína a um grande número de mulheres grávidas e mulheres em idade fértil. Até o momento, nenhum distúrbio específico do processo reprodutivo foi relatado, como exemplo, nenhum aumento da incidência de má-formações.

O cloridrato de bupivacaína passa para o leite materno, porém, em pequenas quantidades e, geralmente, não há risco de afetar o neonato.

Como para qualquer outra droga, o cloridrato de bupivacaína somente deve ser usada durante a gravidez ou lactação se, a critério médico, os benefícios potenciais superarem os possíveis riscos.

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

**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.**

**Atenção: contém 320 mg de glicose/ampola.**

**Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cloridrato de bupivacaína hiperbárica deve ser usado com precauções em pacientes recebendo agentes estruturalmente relacionados com anestésicos locais, uma vez que os efeitos tóxicos são aditivos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Não congelar. Pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

A solução não deve ser armazenada em contato com metais (por ex.: agulhas ou partes metálicas de seringas), pois os íons metálicos dissolvidos podem causar edema no local da injeção.

Caramelização da glicose pode ocorrer durante autoclavagem, portanto cloridrato de bupivacaína + glicose não deve ser reesterilizada.

Não se recomenda, geralmente, adicionar soluções à cloridrato de bupivacaína hiperbárica.

A solução de cloridrato de bupivacaína + glicose não contém conservantes, portanto, deve ser usada imediatamente após a abertura da ampola. Qualquer solução que sobrar deve ser descartada.

**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.**

A solução deve se apresentar límpida, incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via de administração: intratecal

A dose que deve ser considerada como guia para uso em adultos é de 2-4 mL (10 – 20 mg) de cloridrato de bupivacaína. A difusão de anestesia obtida com cloridrato de bupivacaína hiperbárica depende de vários fatores, sendo os mais importantes o volume da solução injetada e a posição do paciente.

Quando são injetados 3 mL de cloridrato de bupivacaína hiperbárica entre L3 e L4 com o paciente sentado, são alcançados os segmentos T7 a T10, sendo que com a mesma quantidade injetada na posição supina, o bloqueio alcança T4 -T7.

Não foram estudados os efeitos de dose superiores a 4 mL, portanto não se recomendam esses volumes.

É necessário adquirir a agulha separadamente. Para aspiração do produto da embalagem, recomenda-se o uso de agulha com bisel longo.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Tabela 1 - Frequência das reações adversas

Muito comum (> 1/10)	Transtornos cardíacos: hipotensão, bradicardia Transtorno gastrointestinal: náusea
Comum (> 1/100<1/10)	Transtorno do sistema nervoso: cefaleia após punção pós-dural Transtorno gastrointestinal: vômito Transtornos urinário e renal: retenção urinária, incontinência urinária
Incomum (> 1/1.000<1/100)	Transtornos do sistema nervoso: parestesia, paresia, disestesia Transtornos musculoesqueléticos do tecido conectivo e ósseo: fraqueza muscular, lombalgia

Raro (<1/1.000)	Transtornos cardíacos: parada cardíaca. Transtornos do sistema imunológico: reações alérgicas, choque anafilático Transtornos do sistema nervoso: bloqueio espinhal total involuntário, paraplegia, paralisia, neuropatia, aracnoidite Transtorno respiratório: depressão respiratória
-----------------	---

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

## 10. SUPERDOSE

A primeira consideração é a prevenção, sendo a mesma através de cuidadoso e constante monitoramento dos sinais vitais respiratório e cardiovascular e do estado de consciência do paciente, após cada injeção do anestésico local. Ao primeiro sinal de alteração, deverá ser administrado oxigênio.

Os sintomas mais comuns decorrentes da superdose são: hipotensão, apneia e convulsões.

O tratamento de raquianestesia alta consiste em assegurar e manter livre a passagem de ar e ventilação, utilizado oxigênio por ventilação controlada ou assistida, de acordo com a necessidade com 100% de oxigênio com um sistema de liberação capaz de permitir uma pressão positiva e imediata das vias aéreas por meio do uso de máscara. Isto deverá prevenir as convulsões, caso ainda não tenha ocorrido.

As convulsões, quando ocorrem, devem ser tratadas rapidamente pela administração intravenosa de 5 – 100 mg de succinilcolina e/ou 5 – 15 mg de diazepam. Alternativamente, pode -se utilizar 100 – 200 mg de tiopental. Se ocorrer fibrilação ventricular ou parada cardíaca, deve-se realizar manobras efetivas de reanimação. Deve-se administrar epinefrina em repetidas doses e bicarbonato de sódio o mais rápido possível.

A hipotensão devido ao relaxamento simpático pode ser controlada administrando líquidos intravenosamente (como cloreto de sódio 0,9% ou Ringer Lactato), como tentativa de aliviar a obstrução mecânica do retorno venoso, ou pelo uso de vasopressores (tais como a efedrina que aumenta a força de contração do miocárdio) e se indicado, administrando expansores do plasma ou sangue total.

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

## DIZERES LEGAIS

MS 1.0387.0055

Farmacêutica Responsável: Cristal Mel Guerra e Silva

CRF - MG nº 26.287

Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda  
R. Dr. Irineu Marcellini, 303-Ribeirão das Neves – MG  
C.N.P.J.: 17.174.657/0001-78  
Indústria Brasileira  
SAC 08007045144

## USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Versão: 1.D



**Anexo B**

**Histórico de Alteração da 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
05/04/2007	19258207/2	1418 - GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	05/04/2007	19258207/2	1418 - GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	05/11/2010	Alteração de todo o texto da bula em adequação à RDC 135/03.	VPS	Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL)
05/04/2007	19258207/2	1418 - GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	05/04/2007	19258207/2	1418 - GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	05/11/2010	Alteração de todo o texto da bula em adequação à RDC 47/2009.	VPS	Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL)
10/04/2013	02716651/38	10452 - GENÉRICO O - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2013	02716651/38	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/04/2013	Alteração de todo o texto da bula em adequação à RDC 60/12.	VPS	Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL)
11/01/2016	11510131/67	10452 - GENÉRICO O - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2016	11510131/67	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2016	Atualização de texto de bula em adequação à RDC 60/12.	VPS	Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL)

10/10/2018	0984439/18-2	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2018	0984439/18-2	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2018	Atualização de texto de bula em adequação à RDC 60/12.	VPS	Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL)
17/11/2020	4051061/20-1	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2020	4051061/20-1	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/11/2020	Alteração no item 8. Reações adversas	VPS	Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL)
24/02/2021	0739330/21-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/02/2021	0739330/21-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/02/2021	Alteração dos dizeres legais	VPS	Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL)
28/04/2022	2598943/22-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2022	2598943/22-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2022	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 28/01/2022	VP/ VPS	Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL)
29/08/2022	4618855/22-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/08/2022	4618855/22-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/08/2022	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 02/06/2022	VP/VPS	Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL)

16/07/2025	0923980/25 – 3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/07/2025	0923980/25 - 3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/07/2025	Harmonização da bula conforme as informações prestadas pela Bula Padrão, publicada no Bulário Eletrônico em 29/04/2025	VP/VPS	Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL)
06/08/2025	1014222/25-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/08/2025	1014222/25-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/08/2025	Harmonização das informações entre a bula destinada ao profissional de saúde e a bula destinada ao paciente - item: 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Solução Injetável (5,0 mg/mL + 80 mg/mL)
01/10/2025	130994625-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/10/2025	130994625-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/10/2025	Inclusão de nova apresentação: Caixa com 100 ampolas - Conforme Resolução- RE nº 3.353, de 29 de agosto de 2025 – DOU nº 165 de 01 de setembro de 2025.	VP/VPS	5 MG/ML + 80 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD TRANS X 4 ML
14/04/2026	*Será gerado após peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/04/2026	*Será gerado após peticionamento	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/04/2026	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	5 MG/ML + 80 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 4 ML  5 MG/ML + 80 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD TRANS X 4 ML