

URO-VAXOM®

**Apsen Farmacêutica S.A.
Cápsulas
6 mg**

URO-VAXOM®

Lisado bacteriano de *Escherichia coli*

APSEN

FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula gelatinosa

APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 6 mg de lisado bacteriano de *Escherichia coli*. Caixas com 10 e 30 cápsulas

USO ORAL

USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

Lisado bacteriano de *Escherichia coli*..... 6 mg
Excipientes* qsp 1 cápsula

*Excipientes: propilgalato anidro, glutamato de sódio monobásico, manitol, amido, silicato de magnésio, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, gelatina.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

URO-V AXOM® é indicado como imunoterápico, no tratamento em longo prazo, para prevenção de infecções recorrentes do trato urinário inferior, não complicadas, podendo também ser utilizado como co-medicação no tratamento de infecções agudas do trato urinário inferior, não complicadas, devendo ser mantido após a fase aguda, no longo prazo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Magasi et al., 1994. Neste ensaio, dos 122 pacientes originalmente incluídos, 10 pacientes foram excluídos por má aderência (9) ou gravidez (1). No total, 112 pacientes com infecção recorrente de trato urinário inferior (ITU) completaram o período de 6 meses do estudo. Os pacientes foram tratados por 3 meses, em condições duplo-cegas, com uma cápsula diária de OM-89 (UV) ou placebo, juntamente com um agente antibiótico ou quimioterápico quando necessário e foram observados por mais 3 meses. Durante os 6 meses do ensaio, observou-se uma significante diminuição no número de recorrências ($p < 0,0005$) no grupo OM-89 quando comparado com o grupo placebo. Um total de 67,2% dos pacientes OM-89 não teve recorrências contra 22,2% dos pacientes tratados com placebo ($p < 0,0005$). A incidência de bacteriúria ($\geq 10^5$ micróbios/ml) (Figura 12), disúria e leucocitúria foi显著mente reduzida. OM-89 foi bem tolerado e não foram registrados efeitos colaterais durante o estudo. Os autores concluem que a droga é um útil adjuvante para o tratamento de ITUs e para a prevenção de recorrências. (**Magasi P, Panovics J, Illes A, Nagy M. Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: A randomized multicenter Double-blind trial. Eur Urol 1994; 26: 137-40**)

Hachen, 1990. Em um ensaio clínico duplo-cego, placebo-controlado de 6 meses com cruzamento de tratamento, o autor investigou a eficácia e a tolerância de OM-89 em 70 pacientes com lesão de cordão espinhal (paraplégicos e tetraplégicos) com bexiga neurogênica e infecções crônicas do trato urinário inferior. OM-89 tratou 23 homens e 10 mulheres; placebo tratou 22 homens e 12 mulheres, com

idades de 37 ± 15 anos. Os pacientes receberam OM-89 ou placebo, 1 cápsula/dia, via oral; cruzamento de tratamento após 90 dias, sem período de "lavagem" (suspenção de tratamento/ wash-out). Para admissão no estudo, o paciente tinha que apresentar uma bacteriúria de $\geq 10^5$ micróbios/ml na urina de cateter; o principal resultado de avaliação foi o de bacteriúrias de $\geq 10^4$ micróbios/ml por período de tratamento, classificadas em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. (**Hachen HJ. Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: A Double-blind, placebo-controlled trial. J Urol. 1990 143: 759-63**)

Nos pacientes tratados com OM-89, em comparação com aqueles que receberam placebo, houve uma redução estatisticamente significante no grau de bacteriúria no primeiro período de tratamento, com um marcante efeito de cruzamento de tratamento no segundo período de 90 dias. A bacteriúria média diminuiu no primeiro período, no grupo tratado com OM-89 (isto é, OM-89/PLA), de $10^{5.2}$ para $10^{2.7}$ micróbios/ml contra $10^{5.4}$ para $10^{4.2}$ micróbios/ml na população tratada com placebo (isto é, grupo PLA/OM-89) (intergrupo, $p < 0,05$); no segundo período, a bacteriúria diminuiu adicionalmente no grupo OM-89/PLA de $10^{2.7}$ para $10^{1.7}$ micróbios/ml enquanto no grupo PLA/OM-89 houve uma acentuada redução de $10^{4.2}$ para $10^{1.8}$ micróbios/ml. Em outras palavras, enquanto que a bacteriúria média diminuiu em cerca de 2,5 potências (por exemplo, de $10^{5.2}$ para $10^{2.7}$ micróbios/ml) nos períodos com tratamento ativo, ela somente diminuiu em 0,7-1 potências nos períodos com placebo. Houve uma incidência consideravelmente mais baixa de R-ITUs no grupo OM-89/PLA (17 de 33 pacientes) em comparação com o grupo PLA/OM-89 (27 de 34 pacientes; intergrupo $p < 0,05$) e também uma necessidade menor de antibióticos, mas não de anti-sépticos. A tolerância foi boa, com apenas 6 pequenos eventos adversos relatados com OM-89 e 5 pequenos eventos adversos com placebo.

Neste estudo relatado por Frey, Obolensky, Wyss, 1986, 64 pacientes de ambulatório sofrendo de ITUs recorrentes foram tratados em condições duplo-cegas com uma cápsula diária de OM-89 ou placebo durante 3 meses, seguidos por um período de 3 meses de observação. Disúria, bacteriúria, leucocitúria e consumo de antibióticos ($2,7 \pm 5,9$ dias contra $12,1 \pm 16,9$ dias com placebo) ou de quimioterapêuticos foram relatados como apresentando uma significante redução com OM-89 em comparação com placebo. Os autores concluíram que "tanto a eficácia curativa na crise aguda e a eficácia consolidativa em evitar recorrências apresentaram um efeito superior altamente significante de OM-89 em relação ao placebo". Entretanto, existe uma descrição insuficiente da demografia e a publicação não informa interrupções ou dados ausentes. Embora as significâncias dos parâmetros individuais possam ser questionáveis, um cálculo no "cenário de pior caso" ainda mostra que a porcentagem de pacientes tratados com OM-89 com uma ou mais ITUs foi de 16,0% (pior caso: N_{ITU+}/N_E) comparada a 48,4% com placebo (melhor caso: N_{ITU+}/N_T ; intergrupo $p < 0,05$). Em relação à tolerância, um único caso de exantema alérgico foi observado no grupo OM-8930. (**Frey CH, Obolensky W, Wyss H. Treatment of recurrent urinary tract infections: efficacy of an orally administered biological response modifier. Urol Int 1986 41: 444-6**)

Lettgen, 1996 relatou um estudo randomizado aberto em meninas (OM-89=22; nitrofurantoína=18), com idades de 2 a 10 anos. Foram excluídas as pacientes com obstrução, refluxo vesico-ureteral, pielonefrite ou litíase. O resultado avaliado foi o número de ITUs inferiores (cistite, cistouretrite) com disúria e cultura positiva. Durante o período de inclusão, todas as pacientes receberam durante 6 meses 1 mg/kg de nitrofurantoína; a seguir, no período ativo de 6 meses elas receberam 1 mg/kg de nitrofurantoína ou 1 cápsula de OM-89 diariamente. O período ativo foi seguido por um acompanhamento de 6 meses sem tratamento. Os controles foram realizados por trimestre, mas os dados somente foram registrados por semestre. No grupo nitrofurantoína o número de ITUs foi: 1 de 18, 3 de 15, 4 de 13 por período; enquanto que no grupo OM-89 o número de ITUs foi: 1 de 22, 4 de 20, 3 de 20, respectivamente, ambos significamente menos que no período pré-estudo com 35 de 18 e 42 de 22, respectivamente. Não foram observados eventos adversos. Este estudo sugere equivalência entre os dois esquemas terapêuticos, embora o número de pacientes seja pequeno demais para permitir quaisquer conclusões sólidas. (**Lettgen B. Prevention of recurrent urinary tract infections in female children - OM-89 immunotherapy compared with nitrofurantoin prophylaxis in a randomized pilot study. Current Therapeutic Research 1996 57: 463-75**)

Hachen, 1984 comparou dois esquemas de tratamento neste estudo: tratamento combinado OM-89 + antibióticos ($M=11$, $F=6$) e monoterapia OM-89 ($M=6$, $F=3$), em 26 pacientes com bexiga neurogênica (paraplégicos, idades 18-48 anos). A duração de tratamento variou entre 3 e 6 meses. Com o tratamento combinado, a urina se tornou estéril em 6 de 17 casos, melhorou em 7 de 17 casos. Com a monoterapia, a urina se tornou estéril em 5 de 9 casos e melhorou em 3 de 9 casos. Não foram relatados eventos adversos. (**Hachen HJ. Uro-Vaxom for chronic urinary infections in patients with neurogenic bladder. Experimental report – May 24, 1984**)

Popa et al, 1996 descreveu um estudo aberto multicêntrico em 55 mulheres pós-menopáusicas (idade média 66 ± 11 anos) que, além da terapia usual com 1 cápsula diária de OM-89 durante 90 dias, receberam 3 cursos de 10 dias com OM-89 como reforços. Para o período pré-estudo, os autores relatam $3,4 \pm 1,1$ ITUs/6 meses contra $1,8 \pm 1,6$ ITUs durante o estudo e 22 de 55 pacientes não tiveram ITU durante este período. Disúria moderada a grave foi registrada na admissão em 56,6% e no final do período de observação em 15,1% dos pacientes (Figura 16). Um ponto digno de nota é que a terapia de substituição de estrogênio (n=16) não teve aparente influência sobre o número de ITUs. (**Popa G, Lauber D, Rothe H, Rugendorff E. Recurrent postmenopausal urinary tract infections. Efficacy of oral immunotherapy with *E. coli* fractions. Munchener Medizinische Wochenschrift 1996 138: 713-716**)

Tammen e Frey, 1988 relataram um estudo aberto de 521 pacientes com R-ITUs (avaliáveis 451, F=365, M=86; idade média 52 anos). OM-89, 1 cápsula por dia, foi administrado durante 3 meses, com um período de acompanhamento de 3 meses adicionais sem tratamento. Na admissão, o tratamento foi combinado com um antimicrobiano para a ITU presente. Não se registrou recorrência de ITU em 52,5% dos pacientes. As contagens médias de micrório caíram de $10^{5,8}$ para $10^{2,3}$ micróbios/ml após 3 semanas e após 3 meses, apresentando uma redução adicional para $10^{1,9}$ micróbios/ml após 6 meses. Disúria e polaquiúria foram relatadas na admissão por 78% e 82% dos pacientes, respectivamente, comparadas com 10% e 12% no final do ensaio, respectivamente (final do 6º mês). Segurança: eventos adversos foram relatados em 4,4% dos casos, causando 2 interrupções do estudo (ver capítulo sobre segurança). (**Tammen H, Frey CH. Behandlung rezidivierender Hamwegsinfekte MIT Uro-Vaxom® Offene Multizenterstudie mit 521 patienten. Urologe (B) 1988 28: 294-6**)

Rugendorff e Uysal, 1997 [30] descrevem uma análise aberta, retrospectiva, de 41 mulheres tratadas com OM-89, 1 cápsula por dia, durante 90 dias, seguidos por reforços periódicos até 24 meses. Originalmente, a intenção era de comparar com prevenção por antibiótico em dose baixa, mas foi recrutado um número insuficiente da última. Os autores relatam uma acentuada redução comparada com a fase pré-ensaio no número de ITUs, a probabilidade das ITUs sendo mais alta após tempo maior sem OM-89. Apesar de uma exaustiva análise estatística, o número de pacientes é pequeno demais para permitir quaisquer conclusões válidas. Segurança: 10 eventos adversos brandos foram exibidos em 6 de 41 pacientes. (**Rugendorff EW, Uysal A. Praventionsmassnahmen bei rezidivierender bakterieller Zystitis der Frau: Orale Immuntherapie und low-dose - Antibiotikagabe als LangzeitmaBnahmen. Urologe B 1997 37: 134-9**)

Rugendorff, 1992 descreve uma análise aberta, retrospectiva, de 89 mulheres com R-ITUs, classificadas em ITUs inferiores (N=74) ou superiores (N=15). As pacientes foram tratadas com OM-89, 1 cápsula por dia, somente durante 90 dias (N=71, ITUs superiores e inferiores) ou seguidas por reforços mensais nos meses 7-9 (N=18, ITUs inferiores). O autor relata uma acentuada redução comparada com a fase pré-ensaio no número de ITUs, interessantemente, entre as pacientes com ITUs, 30 de 74 pacientes não tiveram ITU durante o estudo em comparação com somente 1 de 15 pacientes com ITUs superiores ($p < 0,05$). O autor defende benefício dos tratamentos de reforço. Segurança: dois pequenos eventos adversos foram relatados. (**Rugendorff EW. Immunological therapy of recurrent urinary tract infections with immunoactive *E. coli* fractions in women. Int Urogynecol J 1992 3: 179-84**)

Número de pacientes com ITUs durante o período do estudo: A porcentagem de pacientes com uma ou mais ITUs durante o período de ensaio de 6 ou 12 meses (Alloussi et al.) [Eventos/Pacientes NT] com OM-89 foi 38,4% e com Placebo foi 58,3%, isto é, reduzida em 20,0% ($p < 0,001$) (para detalhes, ver Figura 18). A relação das probabilidades correspondente a OM-89 : Placebo = 0,44 (0,35 - 0,56). A amostra de ensaios foi homogênea e a análise da sensibilidade por eliminação randômica de ensaios mostrou que estes resultados não foram influenciados por nenhum estudo em particular (faixa de probabilidades: 0,38 - 0,49).

Considerando-se somente os pacientes que completaram os estudos, a porcentagem de pacientes com uma ou mais ITUs durante o período de estudo de 6 ou 12 meses [Eventos/Pacientes NE] com OM-89 foi 43,1% e com placebo foi 67,0%, isto é, foi reduzida em 23,9% ($p < 0,001$). A relação das probabilidades correspondente a OM-89 : Placebo = 0,37 (0,29 - 0,48). Utilizando um método diferente que também considera o número de ITUs durante o período estudado (Mann-Whitney) e considerando principalmente os

mesmos ensaios (excluindo: Alloussi et al., 2002, Bichler, 1995 e Hachen, 1990), **Huber et al.** concluíram recentemente que "a meta-análise de vários estudos clínicos confirmou que OM-89 constitui uma efetiva profilaxia para infecções de trato urinário". Podemos concluir, portanto, que OM-89 provou em pacientes com R-ITUs, reduzir o risco de apresentar uma ou mais ITUs em mais de um terço, comparado com um placebo. (**Huber M, Krauter K, Winkelmann G, et al. Immunostimulation by bacterial components: II. Efficacy studies and meta-analysis of the bacterial extract OM-89. Int J Immunopharmacol 2000 22: 1103-11**)

Bacteriúria no final do estudo: Cinco estudos relataram especificamente sobre a presença de bacteriúria ($\geq 10^4$ ou 10^5 micróbios/ml, dependendo dos critérios do estudo) no final do período de estudo (**Pisani, 2001; Schulman, 1993 (Re-Anal, 2001); Magassi, 1994; Hachen, 1990; Frey, 1986**). A porcentagem de pacientes com bacteriúria no final do período de estudo de 6 meses [Eventos/pacientes NT] foi com OM-89 = 11,2% e com placebo = 27,8% ($p < 0,001$) e a relação de probabilidades correspondente à relação OM-89 : Placebo = 0,33 (0,21 - 0,51). Considerando-se somente os pacientes que completaram o ensaio [Eventos/pacientes NE], bacteriúria foi relatada com OM-89 = 13,1% e com Placebo = 31,5% ($p < 0,001$). Portanto, podemos concluir que em pacientes com R-ITUs, OM-89 provou reduzir o risco de uma bacteriúria no final de um período de 6 meses (3 meses de tratamento e 3 meses de acompanhamento) em mais da metade, em comparação com placebo (ver Apêndice 8.2).

Coadjuvante ao tratamento antimicrobiano: A maioria dos ensaios combinou OM-89 com uma terapia antibacteriana na admissão ao tratamento da ITU presente que resulta na consulta. A questão se OM-89 aumenta a eficácia do tratamento antimicrobiano não pode ser respondida conclusivamente no presente estágio. **Pisani e Palla** relatam uma significante diferença nos sintomas após um mês de tratamento com OM-89, comparado com placebo. No estudo de **Alloussi et al.**, o número de pacientes com recorrências de ITU dentro do primeiro mês (ITT) foi de 14,2% no grupo OM-89 e de 18,8% no grupo placebo; os valores correspondentes na análise PP foram de 11,7% e 20,1%, respectivamente ($p < 0,05$). (**Alloussi S Multicentric: Double-blind, placebo-controlled, randomised clinical study of Uro-Vaxom in female patients suffering from recurrent urinary tract infections. Clinical Trial Report 2002**) (**Pisani E, Palla R. Double-blind randomized clinical study of OM-5930 vs. placebo in patients suffering from recurrent urinary tract infections. Clinical Trial Report 2001**)

Uma análise conjunta de quatro ensaios examinando bacteriúrias após 1 semana - 1 mês de tratamento aponta na mesma direção (bacteriúria positiva, OM-89 = 17,9% [N= 195] contra placebo = 24,2% [N = 190]), porém sem atingir significância ($p > 0,1$); relação correspondente de probabilidades OM-89 : Placebo = 0,71 (0,43 - 1,16). Concluindo, estes dados indicam que enquanto o benefício de OM-89 como um tratamento coadjuvante pode ser questionável em primeira ITU, ela torna-se claramente significante mais tarde, isto é, ambos em evitar ITUs adicionais e aumentar a eficácia do tratamento antibacteriano em ITUs disseminadas.

(**MAGASI P, PANOVICS J, ILLES A, NAGY M Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: A randomized multicenter double-blind trial. Eur. Urol 1994; 26: 137-40.**)

(**HACHEN J. Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: A double-blind, placebo-controlled trial. J. Urol 1990; 143: 759-63.**)

(**Czerwionka-Szaflarska M, Pawłowska M. Influence of Uro-Vaxom on sigA level in urine in children with recurrent urinary tract infections. Arch Immunol Ther Exp 1996 44: 195-7**)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O produto URO-VAXOM, cujo princípio ativo é o lisado bacteriano de *Escherichia coli*, é um agente imunoestimulante.

Em animais foi relatado um efeito protetor contra infecções experimentais, uma estimulação dos macrófagos, linfócitos-B e células imunocompetentes nas placas de Peyer, bem como um aumento do nível de IgA na secreção intestinal.

Em humanos, o URO-VAXOM estimula os linfócitos-T, induz a produção de interferon endógeno e aumenta o nível de s-IgA na urina.

Farmacocinética:

Não há modelos experimentais disponíveis até o momento.

Não há estudos farmacocinéticos disponíveis em humanos. Estudos em animais com extrato de *Echerichia coli* marcada com C¹⁴ mostraram rápida absorção no intestino (C_{max} após 4 horas e meia-vida de eliminação plasmática após 33 horas) e recaptação pela placa de Peyer. Depois disso, as moléculas marcadas foram transferidas para o tecido periférico.

Estudos toxicológicos extensivos não demonstraram qualquer efeito tóxico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nos casos de hipersensibilidade ao princípio ativo ou aos constituintes da formulação do produto Uro-Vaxom.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A eficácia e segurança de URO-VAXOM não foi estabelecida em crianças abaixo de 4 anos de idade.

A prescrição de URO-VAXOM deverá ser conduzida em populações, sem co-morbidades ou distúrbios anatômicos do trato genitourinário, afastando-se outras causas de Infecção do Trato Urinário (ITU) recorrente que possam ser resolvidas com métodos não-farmacológicos.

Gravidez e lactação

Não há dados clínicos do uso do produto em mulheres grávidas.

Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto e desenvolvimento pós-natal.

Em relação à amamentação, nenhum estudo específico foi realizado e nenhum dado foi relatado, até o momento.

Deve-se ter precaução quando o produto for prescrito a mulheres grávidas ou em mulheres amamentando.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

URO-VAXOM é presumido ser seguro e improvável em produzir um efeito sedativo.

Interferência em exames laboratoriais

Não há dados de alteração nos testes laboratoriais, até o momento.

Uso em idosos:

As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação medicamentosa é conhecida, até o momento.

7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

As cápsulas devem ser mantidas em sua embalagem original, na temperatura entre 15°C e 25°C. O produto não deve ser armazenado em temperatura acima de 30°C.

O prazo de validade do medicamento é de 48 meses a partir da data de fabricação.

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

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento em sua embalagem original.

URO-VAXOM®: Cápsula laranja e amarela, opaca, contendo pó bege claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Tratamento preventivo e/ou terapia de consolidação: 1 cápsula ao dia, pela manhã, com estômago vazio, por 3 meses consecutivos.

- Tratamento durante episódios agudos: 1 cápsula ao dia, pela manhã, com o estômago vazio, como co-medicação da terapia antimicrobiana convencional, até desaparecer os sintomas, entretanto administrar URO-VAXOM por pelo menos 10 dias consecutivos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A incidência total de efeitos indesejáveis em estudos clínicos foi de 4%. Distúrbios gastrintestinais (diarréia, náusea, dor abdominal), reações dermatológicas (prurido, exantema), bem como distúrbios generalizados (estado febril) são os relatos mais frequentes.

Em caso de reações cutâneas ou febre, o tratamento deve ser interrompido, uma vez que estes sintomas podem representar reações alérgicas.

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

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdose é conhecido até o momento. Devido à natureza de URO-VAXOM e aos resultados dos testes de toxicidade realizados em animais, uma superdose parece ser impossível de ser alcançada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0118.0599

Farmacêutico Responsável: Alexandre Tachibana Pinheiro - CRF-SP nº 44081

Fabricado e Embalado por: OM Pharma

Rua du Bois-du-Lan, 22

Meyrin – Suíça

Distribuído por APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Centro de Atendimento ao Consumidor: 0800 16 5678

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentações relacionadas ⁴
15/04/2013	0284831137	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC nº 60/12	-	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	-	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	- 6 mg x 10 cáps. - 6 mg x 30 cáps.

¹ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

² Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

³ Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

⁴ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.