

**URO-VAXOM<sup>®</sup>**

Apsen Farmacêutica S.A.

Cápsulas

6 mg



# URO-VAXOM<sup>®</sup>

Lisado bacteriano de *Escherichia coli*

## 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 pré-gelatinizado, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, gelatina.

## INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

URO-VAXOM<sup>®</sup> é indicado como imunoterápico, no tratamento de 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 cols. incluíram 122 pacientes com infecção do trato urinário (ITU) inferior recorrente dos quais 112 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 quando necessário e foram observados por 3 meses adicionais. Durante os 6 meses do estudo, observou-se uma significativa diminuição no número de recorrências ( $p < 0,0005$ ) no grupo OM-89 quando comparado ao 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), disúria e leucocitúria foi significativamente reduzida (Magasi P et al. *Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: A randomized multicenter Double-blind trial*. Eur Urol. 1994; 26:137-40).

Em um estudo clínico duplo-cego, cruzado e placebo-controlado de 6 meses de duração, Hachen investigou a eficácia e a tolerância de OM-89 em 64 pacientes com lesão espinal (paraplégicos e tetraplégicos) com bexiga neurogênica e ITU inferior recorrente; o desfecho principal foi o de bacteriúrias  $\geq 10^4$  micróbios/ml por período de tratamento. Nos pacientes tratados com OM-89, em comparação com aqueles que receberam placebo, houve uma redução significativa 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 nos períodos com tratamento ativo, ela somente diminuiu em 0,7-1 potências nos períodos com placebo. Houve uma incidência consideravelmente mais baixa de 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 (Hachen HJ. *Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: A Double-blind, placebo-controlled trial.* J Urol. 1990; 143: 759-63).

Neste estudo relatado por Frey, Obolensky, Wyss, 1986, 64 pacientes 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 significativa 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 significativo 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 realizou um estudo randomizado e aberto em meninas de 2 a 10 anos com ITU recorrente tratadas com OM-89 (n=22) ou com nitrofurantoína (n=18). O desfecho 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; e 4 de 13 por período; enquanto que no grupo OM-89 o número de ITUs foi: 1 de 22; 4 de 20; e 3 de 20, respectivamente, ambos significativamente menores que no período pré-estudo (Lettgen B. *Prevention of recurrent urinary tract infections in female children - OM-89 immunotherapy compared with nitrofurantoin prophylaxis in a randomized pilot study*. Curr Ther Res. 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 cols. realizaram um estudo aberto multicêntrico em 55 mulheres pós-menopausa (idade média  $66 \pm 11$  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. No 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% das pacientes (Popa G et al. *Recurrent postmenopausal urinary tract infections. Efficacy of oral immunotherapy with E. coli fractions*. Munchener Medizinische Wochenschrift 1996; 138: 713-16).

Tammen e Frey realizaram um estudo aberto com 451 pacientes avaliáveis com ITU recorrentes; 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 em curso. Não se registrou recorrência de ITU em 52,5% dos pacientes. As contagens médias de bactérias caíram de  $10^{5,8}$  para  $10^{2,3}$  bactérias/ml após 3 semanas e após 3 meses, respectivamente, com uma redução adicional para  $10^{1,9}$  bactérias/ml após 6 meses. Disúria e polaciúria foram relatadas na admissão por 78% e 82% dos pacientes, respectivamente, comparadas com 10% e 12% ao final do estudo, respectivamente (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 Präventionsmassnahmen bei rezidivierender bakterieller Zystitis der Frau: Orale Immuntherapie und low-dose - Antibiotikagabe als Langzeitmaßnahmen*. Urologe B 1997 37: 134-9)

Rugendorff realizou uma análise aberta, retrospectiva, que incluiu 89 mulheres com ITU recorrentes, classificadas como 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 seguido por reforços mensais nos meses 7-9 (N=18, ITUs inferiores). O autor observou uma acentuada redução no número de ITUs em comparação à fase pré-estudo (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 significativa 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 significativa 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, Pawlowska 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<sup>®</sup>, cujo princípio ativo é o lisado bacteriano de *Escherichia coli*, é um agente imuno-estimulante.

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

Em humanos, o URO-VAXOM<sup>®</sup> estimula os linfócitos-T, induz a produção de interferon endógeno e aumenta as concentrações de s-IgA na urina.

### **Farmacocinética**

Não há estudos farmacocinéticos disponíveis em humanos. Estudos em animais com extrato de *Echerichia coli* marcada com C<sup>14</sup> mostrou rápida absorção no intestino (C<sub>max</sub> de 4 horas e meia-vida de eliminação plasmática de 33 horas) e recaptação pela placa de Peyer. Depois disso, as moléculas marcadas foram transferidas para o tecido periférico.

Estudos toxicológicos extensos não demonstraram qualquer efeito tóxico.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Nos casos de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

No caso de ocorrerem reações cutâneas, febre ou edema, o tratamento deverá ser interrompido pois estas podem constituir reações alérgicas.

Tratamentos imunossupressores são susceptíveis de reduzir ou bloquear a eficácia do tratamento com URO-VAXOM<sup>®</sup>.

### **Gravidez**

Existem poucos dados sobre o uso de URO-VAXOM<sup>®</sup> em mulheres grávidas.

Um estudo piloto foi conduzido num pequeno grupo de mulheres grávidas (n=62) com infecções agudas do trato urinário (ITU) durante o segundo trimestre de gravidez, continuando até o parto.

Nenhum estudo foi conduzido em mulheres durante o primeiro trimestre de gravidez.

URO-VAXOM<sup>®</sup> só deverá ser usado durante a gravidez se o potencial benefício compensar o potencial risco, principalmente durante o primeiro trimestre de gravidez.

**O lisado bacteriano de *Escherichia coli* está classificado na categoria B de risco de gravidez.**

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

### **Amamentação**

Não existem dados disponíveis sobre o uso de URO-VAXOM® durante a amamentação.

URO-VAXOM® só deverá ser usado durante a amamentação após uma cuidadosa avaliação do risco-benefício.

### **Uso pediátrico**

A eficácia e segurança de URO-VAXOM® não foram estabelecidas em crianças abaixo de 4 anos de idade.

### **Uso em idosos**

As doses e os cuidados para pacientes idosos são os mesmos recomendados para os adultos.

### **Pacientes com insuficiência renal e/ou hepática**

Não existem dados específicos de segurança e eficácia do URO-VAXOM® em pacientes com problemas nos rins e/ou no fígado. Portanto, nenhum ajuste de dose pode ser feito.

### **Interferência em exames laboratoriais**

Não há, até o momento, dados sobre alterações nos resultados de exames laboratoriais.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas**

URO-VAXOM® é considerado seguro e com baixa probabilidade de produzir um efeito sedativo.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Nenhuma interação medicamentosa é conhecida, até o momento.

## **7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O produto deve ser mantido em temperatura entre 15°C e 30°C. Protegido da luz e da umidade.

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. Guarde-o 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 antibiótica convencional, até o desaparecimento dos sintomas. URO-VAXOM® deve ser administrado por pelo menos 10 dias consecutivos.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas são classificadas em:

Reações comuns ( $>1/100$  e  $\leq 1/10$ )

-Trato gastrointestinal: diarreia, dispepsia, náusea

-Sistema Nervoso: cefaleia

Reações incomuns ( $> 1/1.000$  e  $\leq 1/100$ )

-Trato gastrointestinal: dor abdominal

-Reações no local de administração: pirexia

-Sistema imunológico: reações de hipersensibilidade

-Pele e tecido subcutâneo: rash e prurido.

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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **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: Rodrigo de Moraes Vaz - CRF-SP nº 39282

Fabricado e Embalado por:

OM PHARMA SA

Rue du Bois-du-Lan, 22

Meyrin – Suíça

Registrado e importado por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 - Santo Amaro

CEP 04755-020 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 16 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

[infomed@apsen.com.br](mailto:infomed@apsen.com.br)

[www.apsen.com.br](http://www.apsen.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada em 10/09/2021**

Uro-vaxom\_cap\_VPS\_v05





### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA<sup>1</sup>

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 <sup>2</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>3</sup>	Apresentações relacionadas <sup>4</sup>
10/09/2021	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC nº 60/12	-	-	-	-	5.Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	- 6 mg x 10 cáps. - 6 mg x 30 cáps
							7. Cuidados com o armazenamento do medicamento	VPS	
12/11/2020	3978878/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC nº 60/12	-	-	-	-	9.Reações adversas	VPS	- 6 mg x 10 cáps. - 6 mg x 30 cáps
23/08/2019	2041467/19-6	Notificação de Alteração de Texto de	-	-	-	-	-	VP/VPS	- 6 mg x 10 cáps. - 6 mg x 30 cáps



		Bula – RDC nº 60/12							
31/05/2019	0488430/19-2	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
10/11/2015	0978287/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	-	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	-	7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?	VP	- 6 mg x 10 cáps. - 6 mg x 30 cáps
19/10/2015	0918481/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	19/10/2015	0918481/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	19/10/2015	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	- 6 mg x 10 cáps. - 6 mg x 30 cáps
							5. Advertências e Precauções		
							8. Quais os males que este medicamento pode me causar	VPS	
							9. Reações adversas		
15/04/2014	0290496/14-9	Notificação de Alteração de Texto de	15/04/2014	0290496/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula –	15/04/2014	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	- 6 mg x 10 cáps. - 6 mg x 30 cáps.



		Bula – RDC nº 60/12			RDC nº 60/12				
15/04/2013	0284831/13-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC nº 60/12	15/04/2013	0284831/13-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC nº 60/12	15/04/2013	-	VP / VPS	- 6 mg x 10 cáps. - 6 mg x 30 cáps.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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).

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

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