

AZULFIN®

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos
500 mg



AZULFIN[®]

sulfassalazina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos gastrorresistentes de 500 mg. Caixa com 30 e 60 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido (gastrorresistente) contém:

sulfassalazina..... 500 mg

Excipientes q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: croscarmelose sódica, simeticona 30%, dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose monoidratada, polissorbato 80, povidona, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio, corante amarelo de tartrazina laca de alumínio, macrogol, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, copolímero do ácido metacrílico e metacrilato de etila, talco, citrato de trietila.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado para os seguintes casos:

Gastroenterologia: tratamento da retocolite ulcerativa inespecífica, tratamento da colite ulcerativa de gravidade moderada, terapia adjuvante na colite ulcerativa grave e na doença de Crohn.

Reumatologia: tratamento da artrite reumatoide e espondilite anquilosante.

AZULFIN[®] em comprimidos revestidos gastrorresistentes é indicado particularmente aos pacientes que não podem tomar comprimidos simples devido à intolerância gastrointestinal, e naqueles em que há evidências de que a intolerância não é primariamente devida a concentrações plasmáticas elevadas de sulfapiridina e de seus metabólitos, como por exemplo, pacientes que apresentam náuseas, vômitos, etc., quando tomam as primeiras doses do medicamento ou naqueles em que a redução da dosagem não alivia os efeitos colaterais gastrointestinais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma meta-análise publicada em 2012 que incluiu 48 estudos clínicos avaliou a eficácia de preparações de ácido 5-aminossalicílico em comparação ao placebo, à sulfassalazina e a outros comparadores na indução de remissão de colite ulcerativa. As preparações de ácido 5-aminossalicílico foram superiores ao placebo, mas não foram mais efetivas que a sulfassalazina em induzir remissão (*Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis*. Feagan BG, Macdonald JK. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD000543).

Em um artigo que propõe um algoritmo de tratamento baseado em evidência para a indução e manutenção de remissão em pacientes com Doença de Crohn leve à moderada, Sandborn e cols, mencionam que vários estudos clínicos demonstraram que a sulfassalazina em doses diárias de 3-6 g é mais efetiva que o placebo na indução de remissão nessa população de pacientes; análises de subgrupos sugerem que a eficácia da sulfassalazina seja maior naqueles pacientes com doença ativa colônica ou ileocolônica (*Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission*. Sandborn WJ1, Feagan BG, Lichtenstein GR. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26: 987-1003).

Com base em um princípio de intenção-de-tratamento, a repercussão primária foi a falha para manter remissão clínica ou endoscópica. As repercussões secundárias foram o número de pacientes experimentando eventos adversos, o número de pacientes retirados devido a eventos adversos e as exclusões ou retiradas após a entrada no estudo (não devidas a recorrência). Todos os dados foram analisados utilizando-se a *odds ratio* Peto e intervalos de confiança correspondendo a 95% (CI).

As preparações mais recentes de 5-ASA foram superiores a placebo na terapia de manutenção. Entretanto, as preparações mais recentes tiveram uma inferioridade terapêutica estatisticamente significativa em relação a SASP. Esta revisão atualiza a revisão previamente existente do ácido 5-aminossalicílico oral para a manutenção da remissão em colite ulcerativa, a qual foi publicada na (*Cochrane Library* (Issue 3, 2002).

Num estudo de Gupta e col. a sulfassalazina foi utilizada em pacientes com Artrite Psoriática como droga de segunda linha. Vinte e quatro pacientes randomizados receberam a sulfassalazina (3 g por dia) (n=10) ou placebo (n=14) por 8 semanas.

A conclusão do estudo foi que a sulfassalazina foi efetiva na Artrite Psoriática, sendo que a eficácia já foi observada na quarta semana de tratamento. (Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, et al. *Sulfasalazine therapy for Psoriatic Arthritis: a Double blind, placebo controlled Trial* *J Rheumatol* 1995 22: 894-8)

Dougados e colaboradores descreveram um estudo usando sulfassalazina na Espondiloartropatia. O estudo randomizado de 6 semanas, placebo controlado, duplo-cego, multicêntrico, comparou 351 pacientes com sulfassalazina (3g por dia) e placebo.

Os resultados demonstraram que a sulfassalazina é eficaz comparada ao placebo no tratamento de espondiloartropatia. (Dougados M, Linden SVD, Leirisalo-Repo M, et al. *Sulfasalazine in the treatment of Spondylarthritis* Arthritis & Rheumatism 1995 5: 618-27)

Os benefícios da sulfassalazina em monoterapia no tratamento da artrite reumatoide estão bem estabelecidos na literatura. Uma meta-análise de 8 estudos clínicos randomizados que considerou 552 pacientes recebendo sulfassalazina (dose média 2 g/dia, média de 36 semanas de seguimento) e 351 pacientes recebendo placebo evidenciou que a sulfassalazina foi significativamente mais efetiva que o placebo, resultando em maiores reduções na rigidez matinal (61 vs 33%) e no número de articulações dolorosas (59 vs 33%) e maiores melhoras na dor articular avaliada por uma escala visual análoga (42 vs 14%) (*Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials*. Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, Giobbie-Hurder A, Williams D, Diani A, Docsa S. J Rheumatol. 1999; 26: 2123-30). A evidência mais convincente de que a sulfassalazina apresenta um efeito modificador da doença advém de um estudo que incluiu 358 pacientes com artrite reumatoide inicial randomizados para leflunomida, sulfassalazina ou placebo. Os dois grupos de tratamento ativo foram superiores ao placebo em diminuir a progressão radiográfica e em melhorar o edema articular (*Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial*. European Leflunomide Study Group. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, Loew-Friedrich I, Oed C, Rosenberg R. Lancet. 1999; 353: 259-66.)

Uma meta-análise de 11 estudos clínicos randomizados com um total de 895 pacientes tratados por períodos de 12 semanas a 3 anos concluiu que a sulfassalazina foi significativamente mais efetiva que o placebo na redução da rigidez espinhal e da velocidade de hemossedimentação (VHS) em pacientes com espondilite anquilosante (*Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials*. Chen J, Liu C. J Rheumatol. 2006; 33: 722-31).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de ação

O nome químico da sulfassalazina é ácido 5-[[p-(2-piridilsulfamoil) fenil]azo] salicílico e seu modo de ação não está completamente elucidado, mas parece estar relacionado com suas propriedades anti-

inflamatórias e imunossupressoras observadas em modelos experimentais *in vitro*. Os seguintes mecanismos têm sido propostos: inibição da síntese de citocinas, prostaglandinas e leucotrienos; ação antioxidante; inibição da expansão clonal de populações de linfócitos B e T patogênicas e redução da adesão e função de leucócitos. A sulfassalazina é uma pró-droga composta de ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) ligado a -sulfapiridina (SP) por um anel azo. O 5-ASA é responsável pela eficácia da sulfassalazina, enquanto a SP é responsável pela maioria dos seus eventos adversos.

Farmacocinética

Após a administração oral, AZULFIN® é parcialmente absorvido e extensivamente metabolizado. Um terço da dose de sulfassalazina administrada é absorvida no jejuno. O restante passa ao colo e é reduzida pela enzima azoredutase produzida pelas bactérias intestinais em seus componentes: 5-ASA e SP. A maior parte da SP é absorvida, enquanto somente cerca de um terço do 5-ASA é absorvido, sendo o restante excretado nas fezes. A distribuição, metabolismo e excreção da sulfassalazina e de seus dois componentes é a seguinte:

SULFASSALAZINA - concentrações detectáveis no plasma foram encontradas em indivíduos sadios em 90 minutos após a ingestão de dose única de 2 g em comprimidos. A concentração máxima ocorre entre 1,5 a 6 horas, com o pico de concentração média (14 mcg/mL) ocorrendo em 3 horas. Pequenas quantidades de sulfassalazina são excretadas inalteradas na urina.

SULFAPIRIDINA - Após a absorção e distribuição, a SP é acetilada e hidroxilada no fígado, e então conjugada com o ácido glicurônico. Após a ingestão de 2 g de sulfassalazina em comprimidos, por voluntários sadios, a SP e seus vários metabólitos aparecem no plasma em 3 a 6 horas. A concentração máxima de SP total ocorre entre 6 a 24 horas, e a concentração plasmática máxima (21 mcg/mL) é alcançada em 12 horas. A recuperação de sulfassalazina e dos seus metabólitos sulfapiridínicos na urina de voluntários sadios, 3 dias após a administração de dose única de 2 g em comprimidos, foi em média de 91%.

ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO (mesalazina) - A concentração plasmática de 5-ASA em pacientes com colite ulcerativa variou de 0 a 4 mcg/mL, principalmente na forma de molécula livre. A recuperação deste composto na urina foi principalmente na forma acetilada.

A concentração plasmática média de SP total, isto é, SP e seus metabólitos, tende a ser significativamente maior em pacientes que são acetiladores lentos, o que pode exigir a redução da dosagem para evitar toxicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

AZULFIN® é contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade à sulfassalazina, seus metabólitos, sulfonamidas ou salicilatos.

- Na obstrução urinária ou intestinal.
- Pacientes com porfiria não devem receber sulfonamidas, pois há relatos de que estas drogas podem precipitar um ataque agudo.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Somente após uma avaliação cuidadosa deve-se administrar AZULFIN® a pacientes com insuficiência hepática, insuficiência renal ou com discrasias sanguíneas.

Mortes associadas ao uso de sulfassalazina foram reportadas secundariamente a reações de hipersensibilidade, agranulocitose, anemia aplástica, outras discrasias sanguíneas, insuficiência renal ou hepática, alterações musculares ou do sistema nervoso central irreversíveis e alveolite fibrosante.

A presença de dor de garganta, febre, púrpura ou icterícia podem ser sugestivas de problemas hematológicos sérios. Hemograma completo e análise de urina com exame microscópico devem ser realizados com frequência nos pacientes em tratamento com AZULFIN®.

Oligospermia e infertilidade foram observadas em homens em tratamento com sulfassalazina. A interrupção do uso da droga pode reverter estes efeitos.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Precauções

Gerais

AZULFIN® deve ser administrado com cautela em pacientes com alergia ou asma.

A administração adequada de líquidos deve ser mantida de modo a prevenir a cristalúria e a formação de cálculos.

Pacientes com deficiência de glicose-6 fosfato desidrogenase devem ser observados cuidadosamente quanto a sinais de anemia hemolítica. Esta reação é frequentemente dose-relacionada.

O medicamento deve ser descontinuado imediatamente caso ocorram reações tóxicas ou de hipersensibilidade.

Nos casos isolados em que comprimidos de AZULFIN® não se desintegrem e forem expelidos inteiros, deve-se considerar a possibilidade de ausência de esterases intestinais nesses pacientes. Nestes casos, a administração dos comprimidos revestidos deve ser interrompida imediatamente.

Exames laboratoriais

A progressão da doença inflamatória intestinal durante o tratamento deve ser avaliada tanto por critérios clínicos, incluindo a presença de febre, alteração de peso, grau e frequência da diarreia e sangramento, quanto por retossigmoidoscopia e biópsia para análise histológica. A determinação das concentrações plasmáticas de sulfassalazina pode ser realizada e concentrações superiores a 50 mcg/mL estão associadas com o aumento da incidência de eventos adversos. Pacientes em tratamento com AZULFIN® devem realizar frequentemente exames de hemograma completo e análise urinária com exame microscópico cuidadoso.

Gravidez

Estudos de reprodução realizados em ratas e coelhas com doses acima de 6 vezes a dose em humanos não evidenciaram alterações na fertilidade ou danos ao feto. Entretanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, portanto, o produto somente deve ser usado se a avaliação médica concluir que é absolutamente necessário.

Estudos sobre os efeitos da sulfassalazina no crescimento e maturação funcional de crianças cujas mães receberam o medicamento durante a gravidez também não foram realizados.

A sulfassalazina e a SP atravessam a barreira placentária. Embora a SP tenha mostrado pobre capacidade de deslocar a bilirrubina, deve ser considerado o potencial para causar icterícia nuclear no recém-nascido.

Um caso de agranulocitose foi relatado em criança cuja mãe tomou sulfassalazina e prednisona durante a gravidez.

A sulfassalazina está classificada na categoria B de risco na gravidez.

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

Amamentação

As sulfonamidas são excretadas no leite materno. No recém-nascido, elas competem com a bilirrubina pelos sítios de ligação com as proteínas plasmáticas e podem causar icterícia nuclear. Não se recomenda o uso da sulfassalazina durante a amamentação.

Uso Pediátrico

Não foi estabelecida a segurança e eficácia da droga em crianças com idade inferior a 2 anos.

Geriatría

Nos idosos, a possibilidade de ocorrência de reações adversas graves exige observação, avaliação cuidadosa do estado geral do paciente e controle frequente durante o tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes interações medicamentosas já foram descritas quando a sulfassalazina e derivados do 5-ASA foram administrados concomitantemente a outros medicamentos: (1) diminuição das concentrações plasmáticas de digoxina, ácido fólico e metilfolato; (2) aumento do risco de sangramentos com heparina (incluindo heparina de baixo peso molecular); (3) aumento da hepatotoxicidade do metotrexato; (4) aumento da nefrotoxicidade de anti-inflamatórios não esteroides e (5) aumento do risco de metahemoglobinemia com prilocaína, óxido nítrico e nitrito sódico.

Interações medicamento-exame laboratorial

A presença de sulfassalazina ou de seus metabólitos nos fluídos orgânicos não interfere com os resultados de exames laboratoriais.

7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

AZULFIN® deve ser mantido em sua embalagem original, a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade de AZULFIN® é de 24 meses após a 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.

AZULFIN® comprimido revestido gastrorresistente de 500 mg é circular, biconvexo, liso em ambos os lados e de cor laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso Adulto

A dosagem de AZULFIN® deve ser ajustada de acordo com as reações e tolerâncias individuais.

O produto deve ser administrado em doses divididas igualmente a cada período de 24 horas, por via oral.

Sempre que possível, os comprimidos devem ser administrados após as refeições com um copo cheio de água.

Dosagens diárias iguais ou superiores a 4 g estão associadas a incidência aumentada de reações adversas, portanto, pacientes que estejam recebendo essas dosagens devem ser cuidadosamente observados e advertidos sobre o aparecimento de eventos adversos.

Vários regimes de dessensibilização foram relatados como efetivos em pacientes muito sensíveis ao tratamento com sulfassalazina; pode-se iniciar com uma dose total diária de 50 a 250 mg e dobrá-la a cada 4 a 7 dias até que se alcance a dose desejada. Se houver recorrência dos sintomas de sensibilidade, a administração do produto deve ser descontinuada. A dessensibilização não deve ser tentada em pacientes com história de agranulocitose ou que tenham apresentado uma reação anafilactoide prévia durante o tratamento com AZULFIN®.

Doses Usuais

Tratamento inicial: iniciar com 3 a 4 g diários em doses divididas igualmente por via oral. Em alguns casos é mais prudente iniciar o tratamento com doses menores, por exemplo, 1 a 2 g diários, para diminuir a incidência de eventos adversos gastrointestinais.

Tratamento de manutenção: 2 g diários em doses divididas igualmente por via oral. Se houver intolerância gastrointestinal, deve-se reduzir a dose em 50% e aumentar gradualmente até a dose alvo após alguns dias. Se a intolerância persistir, interromper o uso da droga durante 5 a 7 dias e reintroduzir em dose diária menor.

A resposta ao tratamento e os ajustes da dosagem devem ser determinados com a realização de exames periódicos. Geralmente é necessário continuar a administração, mesmo quando os sintomas clínicos, incluindo a diarreia, já estiverem controlados.

Limite máximo diário: para adultos é de 12 g ao dia ou 500 mg a cada hora.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos da sulfassalazina são apresentados a seguir, em ordem decrescente de frequência:

Reações muito comuns (>1/10):

Sistema nervoso central: cefaleia

Dermatológico: erupções cutâneas

Gastrointestinais: náusea, vômito, dispepsia, anorexia

Sistema genitourinário: oligospermia reversível

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):

Sistema nervoso central: tontura

Dermatológico: prurido, urticária

Gastrointestinais: dor abdominal, estomatite

Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia, anemia com corpos de Heinz e anemia hemolítica

Hepático: alterações em exames de função hepática

Sistema respiratório: cianose

Outros: febre

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):

A lista que se segue inclui algumas reações adversas que não foram especificamente reportadas com a sulfassalazina, entretanto a similaridade farmacológica com as sulfonamidas requer que essas reações sejam consideradas quando a sulfassalazina for administrada:

Discrasias sanguíneas: anemia aplástica, agranulocitose, leucopenia, anemia megaloblástica, púrpura, trombocitopenia, hipoprotrombinemia, metemoglobinemia, neutropenia congênita e síndrome mielodisplástica.

Reações de hipersensibilidade: eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa, necrólise epidermal (Síndrome de Lyell) com comprometimento da córnea, anafilaxia, Doença do soro, pneumonite com ou sem eosinofilia, vasculite, alveolite fibrosante, pleurite, pericardite, miocardite, poliarterite nodosa, síndrome lúpus-like, hepatite ou necrose hepática, parapsoríase varioliforme aguda, artralgia, rabdomiólise, fotosensibilização, edema periorbital, alopecia.

Gastrointestinais: hepatite, pancreatite, diarreia sanguinolenta, diarreia e enterocolite neutropênica

Sistema nervoso central: mielite transversa, convulsões, meningite, lesões transitórias da coluna espinhal posterior, neuropatia periférica, depressão, vertigem, perda da audição, insônia, ataxia, alucinações, tinito e sonolência.

Nefrológicas: nefrose tóxica com oligúria e anúria, nefrite, síndrome nefrótica, hematúria, cristalúria,

proteinúria, e síndrome hemolítico-urêmica.

Outras: descoloração da urina e da pele.

As sulfonamidas exibem certas similaridades químicas com algumas substâncias indutoras de bócio, com diuréticos (azetazolamida e tiazidas) e com agentes hipoglicemiantes orais. Raramente, pode ocorrer bócio, diurese e hipoglicemia em pacientes recebendo sulfonamidas. Pode ocorrer sensibilidade cruzada com estes agentes.

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

10. SUPERDOSE

Há evidência de que a incidência e a gravidade da toxicidade estão diretamente relacionadas com a concentração plasmática total de sulfapiridina (SP). Sintomas de superdose incluem náuseas, vômitos, distensão gástrica e dores abdominais. Em casos mais avançados, podem ser observados sintomas do sistema nervoso central como sonolência, convulsões, etc. A concentração plasmática de SP pode ser usada para monitorar a progressão da recuperação da superdosagem.

A experiência sugere que com doses diárias iguais ou superiores a 4 g ou com concentrações plasmáticas totais de SP maiores que 50 mcg/mL, há um aumento na incidência de reações adversas.

Não foi possível determinar a LD 50 oral em animais de laboratório, pois a maior dose diária administrada (12 g/kg) não provocou a morte. Doses de 16 g por dia foram administradas a pacientes sem causar mortalidade.

Conduta em casos de superdose

É indicada a lavagem gástrica ou indução da emese seguida de catárticos. Também recomenda-se alcalinizar a urina.

Se a função renal for normal, deve-se administrar fluidos. Se houver anúria, restringir fluidos e sais e tratar adequadamente. Nos casos de bloqueio renal completo por cristais, pode ser indicada a cateterização dos ureteres. O baixo peso molecular da sulfassalazina e de seus metabólitos pode facilitar a sua remoção por diálise.

Nos casos de agranulocitose, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e o paciente hospitalizado, instituindo-se terapia apropriada.

Nos casos de reações de hipersensibilidade, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Estas reações podem ser tratadas com anti-histamínicos e, se necessário, com corticosteroides sistêmicos.

Quando o médico decidir autorizar a reinstituição do tratamento, os procedimentos de dessensibilização devem ser instituídos em aproximadamente duas semanas após a interrupção do AZULFIN® e, após o desaparecimento dos sintomas (ver item “8. Posologia e Modo de Usar”).

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0118.0124

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Moraes Vaz - CRF-SP nº 39282

Registrado e fabricado 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



® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada em 17/11/2020

Azulfin_com_rev_VPS_v05





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
17/11/2020	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	- 500 mg x 30 comp. - 500 mg x 60 comp.
05/02/2020	0363726/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	-	-	-	-	COMPOSIÇÃO	VP/VPS	- 500 mg x 30 comp. - 500 mg x 60 comp.
06/06/2019	0503879/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 500 mg x 30 comp. - 500 mg x 60 comp.
28/02/2018	0153049/18- 6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	-	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	-	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	- 500 mg x 30 comp. - 500 mg x 60 comp.
19/10/2015	0920389/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	-	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	- 500 mg x 60 comp.
							8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		
							5. Advertências e Precauções	VPS	
							9. Reações adversas		

16/04/2014	0290478/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	16/04/2014	0290478/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC nº 60/12	-	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	- 500 mg x 60 comp.
15/04/2013	0285074135	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC nº 60/12	27/09/2013	0818790138	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12	27/09/2013	6 - Como devo usar este medicamento? / 8 - Posologia e modo de usar.	VP / VPS	- 500 mg x 60 comp.

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.