

**ALOIS<sup>®</sup>**

Apsen Farmacêutica S.A.  
Solução oral  
10 mg/mL

---

## **ALOIS<sup>®</sup>**

cloridrato de memantina

### **APRESENTAÇÕES**

Solução oral 10 mg/mL. Caixa com frasco de 15 e 50 mL

### **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada mL (20 gotas) da solução oral contém

cloridrato de memantina (equivalente à 8,31 mg de memantina base)..... 10 mg\*

excipientes q.s.p..... 1 mL

Excipientes: sucralose, sorbitol 70%, sorbato de potássio, citrato de sódio, metilparabeno, propilparabeno, álcool etílico, ácido cítrico monoidratado e água purificada.

\*Cada gota possui 0,5mg de cloridrato de memantina.

Citrato de sódio e ácido cítrico monoidratado podem ser adicionados no momento da produção para ajustar o pH.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

ALOIS<sup>®</sup> (cloridrato de memantina) é indicado na Doença de Alzheimer moderadamente grave a grave e em outras demências caracterizadas por distúrbios da função cerebral, com os seguintes sintomas principais: distúrbios da concentração e memória, perda de interesse e distúrbios das funções motoras necessárias para efetuar atividades diárias e humor deprimido (síndrome demencial), condições que requerem aumento do cuidado e da vigilância. É indicado também no tratamento da espasticidade cerebral e espinhal, como por exemplo, resultante de disfunção cerebral em crianças, traumatismos cranianos, esclerose múltipla, paraplegia, acidentes vasculares encefálicos, Doença de Parkinson e síndromes parkinsonianas.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Reisberg e cols. [1] conduziram um estudo controlado com placebo avaliando a memantina (10 mg, 2 vezes ao dia) no tratamento da Doença de Alzheimer (DA) durante 28 semanas. Incluiu-se pacientes com doença moderada a severa, maiores de 50 anos, com diagnóstico de DA segundo critérios do *US National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)* e do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV)*. Todos os participantes possuíam escores do MMSE entre 3 e 14 no início do estudo. Escores de eficácia foram obtidos nas avaliações basais, nas semanas 4, 12 e 28 (ou no término do

acompanhamento). Medidas primárias de eficácia incluíram CIBIC-Plus e a escala modificada de 19 itens de Alzheimer, ADCS-ADL<sub>19</sub>, comparando as medidas basais com as obtidas após 28 semanas.

A escala de CIBIC-Plus foi aplicada por clínicos experientes que não tinham conhecimento dos resultados de nenhuma outra escala ou de eventos adversos reportados durante o estudo. A memantina, segundo esta escala, demonstrou benefício significativo na análise dos pacientes que completaram as 28 semanas de tratamento (4,4 vs. 4,7;  $P = 0,03$ ). Os escores da ADCS-ADL<sub>19</sub> foram similares em ambos os grupos na avaliação basal, mas na semana 28, o grupo tratado com a memantina apresentou resultados significativamente melhores do que aqueles tratados com placebo, tanto na LOCF (*Last Observation Carried Forward*) como nos grupos avaliados após 28 semanas de tratamento (-3,1 vs. -5,2;  $P = 0,02$  e -2,5 vs. -5,9;  $P = 0,003$ , respectivamente). Benefícios proporcionados pelo tratamento com a memantina também foram observados em 2 outras medidas de eficácia utilizadas no estudo na análise LOCF: SIB -4,0 vs. 10,1;  $P < 0,001$ ; FAST scale 0,2 vs. 0,6;  $P = 0,02$ .

Taxas de respostas (pré-definidas como melhora ou não deterioração nas escalas CIBIC-Plus e ADCS-ADL<sub>19</sub>) foram maiores no grupo tratado com memantina (29%) do que no placebo (10%) com  $P < 0,001$ .

Ott e cols. [2] avaliaram a segurança e tolerabilidade da memantina na dose de 20 mg em um estudo de 28 semanas envolvendo 314 participantes com DA leve a moderada que haviam completado um estudo duplo-cego controlado com placebo de 24 semanas. Após uma fase inicial duplo-cega de titulação de dose de 8 semanas (fase A, usada para avaliar a tolerabilidade de diferentes esquemas posológicos), os pacientes foram tratados de forma aberta com dose de 10 mg, duas vezes ao dia, por mais 20 semanas (fase B). Durante as 28 semanas de tratamento (Fase A + B), os eventos adversos mais comuns foram quedas e traumas (10,8%), levando a interrupção do tratamento em 6,7% dos pacientes. As taxas de interrupção do tratamento por eventos adversos foram similares entre os grupos tratados com memantina em dose única diária ou em doses divididas. Durante a titulação de dose, as taxas de eficácia foram acima de 90% nos dois grupos. Conversão para dose única em pacientes que já estavam recebendo duas doses diárias foi possível sem comprometer a tolerabilidade. Este estudo permitiu concluir que a monoterapia com memantina em pacientes com DA leve a moderada é segura e bem tolerada por até 1 ano de tratamento; esquema posológico com dose única diária também foi bem tolerado, e pode representar um fator a mais de aderência ao tratamento, uma vez que diminui o número de medicamentos ingeridos.

van Dyck e cols. [3] conduziram um estudo controlado com placebo envolvendo 350 participantes para avaliar a eficácia e segurança da memantina (20 mg/d) no tratamento da DA moderada a severa. Observou-se superioridade da memantina na SIB avaliada nas semanas 12 e 28, mas não no final do estudo (semana 24). Devido a violações de suposição de normalidade assumidos para as variáveis SIB e ADCS-ADL<sub>19</sub>, uma análise post-hoc não paramétrica foi realizada e mostrou benefícios para a memantina estatisticamente significantes para SIB na semana 24 (mas não para ADCS-ADL<sub>19</sub>).

Wimblad e cols. [4] publicaram uma metanálise de seis estudos avaliando 1.826 pacientes com DA moderada a grave. Nestes estudos, a eficácia foi avaliada em termos de *status* global, cognição, função e comportamento. Os resultados desta análise mostraram superioridade da memantina frente ao placebo em todos os domínios avaliados, confirmando a eficácia deste medicamento no tratamento de pacientes com AD moderada a grave.

A memantina também foi avaliada como tratamento adicional à donepezila em 404 pacientes com DA moderada a grave, em um estudo duplo-cego e controlado com placebo. Após 24 semanas de tratamento, observou-se superioridade da memantina+donepezila (em comparação com placebo+donepezila) do escore cognitivo SIB (*Severe Impairment Battery*) e do escore de função ADCS-ADL<sub>19</sub> (*AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory*). Outras variáveis de eficácia

(avaliação do investigador e do cuidador, escores de comportamento e avaliação neuropsiquiátrica) também melhoraram mais nos pacientes tratados com memantina+donepezila. Interrupção do tratamento por eventos adversos foi semelhante nos dois grupos (7,4% no grupo memantina e 12,4% no grupo placebo). Este estudo permitiu concluir que em pacientes com DA moderada a grave em doses estáveis de donepezila, a adição de memantina melhorou ainda mais a cognição, atividades do dia a dia, status global e comportamento. O tratamento foi bem tolerado entre os pacientes [5].

Orgogozo e cols. [6] avaliaram a memantina (10 mg, duas vezes ao dia) no tratamento de 321 pacientes demência de origem vascular. O estudo durou 28 semanas e foi controlado com placebo. As duas variáveis primárias de eficácia foram a subescala cognitiva (*Alzheimers Disease Assessment Scale – ADAS-cog*) e a escala *Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC-plus)*. Após 28 semanas, o valor médio da ADAS-cog melhoraram de forma significativa no grupo tratado com memantina em comparação com o placebo. Também observou-se melhora do escore Mini-Mental no grupo tratado com memantina e deterioração no grupo placebo ( $P = 0,003$ ). A frequência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos. Estes resultados permitiram concluir que a memantina é eficaz e segura em pacientes com demência vascular leve a moderada, permitindo melhora da cognição e manutenção do desempenho global e comportamento.

Emre e cols. [7] avaliaram 199 pacientes com demência relacionada a doença de Parkinson (DDP) e demência com corpos de Lewy (DCL), tratados com placebo ou memantina (20 mg/d) em um estudo duplo-cego, multicêntrico e controlado. Após 24 semanas de tratamento, os pacientes com DBL tratados com memantina apresentaram melhora significativa no escore de impressão global ADCS em comparação com o grupo placebo ( $P = 0,023$ ). Já no grupo com DDP, não se observou benefício nesta variável de eficácia em comparação com o placebo ( $P = 0,576$ ). Da mesma forma, os escores neuropsiquiátricos mostraram benefícios da memantina somente nos pacientes com DCL, e não naqueles com DPP. A incidência de eventos adversos e o número de interrupções do tratamento por eventos adversos foi semelhante nos dois grupos. Este estudo permitiu concluir que a memantina melhora sintomas globais e comportamentais em pacientes com DCL leve a moderada.

## Referências

1. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ, Memantine Study G: **Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease**. *The New England journal of medicine* 2003, **348**(14):1333-1341.
2. Ott BR, Blake LM, Kagan E, Resnick M, Memantine MEMMDABSG: **Open label, multicenter, 28-week extension study of the safety and tolerability of memantine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease**. *Journal of neurology* 2007, **254**(3):351-358.
3. van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E, Memantine MEMMDSG: **A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease**. *Alzheimer disease and associated disorders* 2007, **21**(2):136-143.
4. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stoffler A, Mobius HJ: **Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials**. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2007, **24**(1):20-27.
5. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, Memantine Study G: **Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial**. *Jama* 2004, **291**(3):317-324.

6. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F: **Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300)**. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2002, **33**(7):1834-1839.
7. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destee A, Tolosa E, Kutzelnigg A, Ceballos-Baumann A, Zdravkovic S, Bladstrom A, Jones R *et al*: **Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial**. *The Lancet Neurology* 2010, **9**(10):969-977.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ALOIS® contém memantina que pertence à classe de antagonistas não competitivos de baixa afinidade ao receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). A memantina é 20 a 30 vezes mais potente que amantadina. A memantina mostrou relevante melhora nas alterações e na performance do déficit dos pacientes com demência moderadamente grave a grave. Nestes pacientes, qualquer melhora nas funções cognitiva, afetiva e motora, que permita que os pacientes permaneçam autoconfiantes e capazes de realizar tarefas diárias sem ou com uma mínima ajuda externa, é de grande valor. A função da memantina na terapia é de retardar a progressão da doença e não no tratamento da doença avançada.

A memantina apresenta um duplo mecanismo de ação. No receptor, a memantina exibe uma rápida cinética de ligação e é voltagem dependente, que resulta na modulação do sistema de neurotransmissão glutamatérgico. No estado de redução de liberação de glutamato, a memantina produz uma melhora na neurotransmissão e ativação dos neurônios. Entretanto, em situações de aumento patológico de liberação pré-sináptica de glutamato, a memantina inibe a ação de excitabilidade tóxica do glutamato pelo bloqueio do receptor NMDA. Isto previne a exposição do neurônio ao excessivo influxo de cálcio, que é um dos possíveis mecanismos responsáveis pela morte neuronal. Esta propriedade faz com que o cloridrato de memantina tenha um efeito neuroprotetor em condições de isquemia ou hipóxia, o que explica sua eficácia em diferentes estados clínicos, tais como distúrbios motores de origem central (Doença de Parkinson, paralisia cerebral, bexiga neurogênica, demências de várias etiologias). Na doença de Parkinson, o excesso de estimulação glutamatérgica originada pela hipofunção dopaminérgica é bloqueado pelo cloridrato de memantina, neutralizando o desequilíbrio da neurotransmissão existente nesta doença.

Acredita-se que a memantina possui alta afinidade ao tecido cerebral, cerebelar e frontal.

#### Farmacocinética

O tempo para atingir a concentração máxima de memantina é de 6 a 8 horas. A concentração de equilíbrio é de 12 dias. A resposta inicial ao tratamento de demência é de 14 dias.

**Absorção:** a memantina é rápida e completamente absorvida através do trato gastrointestinal.

**Distribuição:** a ligação proteica da memantina varia entre 10 e 45%. Foi encontrada alta concentração de memantina no cérebro, particularmente no lobo temporal, hipotálamo e ponte do cerebelo.

**Metabolismo:** a memantina possui um metabolismo hepático parcial. Aproximadamente 48% da droga é excretada inalterada na urina. O restante é convertido primariamente em 3 metabólitos polares que possuem atividade mínima antagonista do receptor NMDA: conjugado N-glucoronídeo, 6-hidroximemantina e 1-nitroso-deaminada memantina. Um total de 74% da dose administrada é excretada como a soma da droga mãe e o conjugado N-glucoronídeo. O sistema hepático do citocromo CYP450 não possui uma função significativa no metabolismo da memantina.



**Excreção:** a meia-vida de eliminação relatada é de 60 a 100 horas. A excreção renal é de 75 a 90%.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

ALOIS<sup>®</sup> (cloridrato de memantina) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a memantina, a amantadina ou aos componentes de formulação do produto.

**Este medicamento é contraindicado para uso por crianças e adolescentes.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Deve-se ter precaução aos pacientes em estados graves de confusão mental e em pacientes em tratamento com outros medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central.

##### **Gravidez e lactação**

Não há estudos adequados e bem controlados sobre a segurança do uso de memantina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não demonstraram efeitos lesivos em relação a embriotoxicidade e teratogenicidade.

É provável que a memantina seja excretada no leite materno; com isso, cuidados especiais devem ser tomados quando o produto for prescrito a mulheres que estejam amamentando.

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

##### **Pacientes com disfunção renal**

Em pacientes com disfunção renal, a dose deve ser ajustada, baseada na eficácia clínica terapêutica bem como na função renal do paciente, sendo que a mesma deve ser monitorada frequentemente.

A memantina deve ser utilizada com cuidado em pacientes com disfunção renal.

##### **Pacientes com disfunção hepática**

A memantina sofre metabolismo hepático parcial com 48% da dose excretada na urina como droga inalterada ou como soma da droga mãe e o conjugado N-glucoronídeo (74%).

Não é necessário ajuste na dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Em pacientes com insuficiência hepática severa deve ser administrada com cautela.

##### **Pacientes com epilepsia**

A memantina deve ser utilizada com cuidado em pacientes com epilepsia.

##### **Idosos**

Os cuidados para pacientes idosos são os mesmos recomendados para os adultos.



### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.**

Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O efeito dos seguintes medicamentos pode ser alterado pela memantina e suas doses devem ser ajustadas pelo médico:

- Amantadina, cetamina, dextrometorfano;
- Dantroleno, baclofeno;
- Cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina, nicotina;
- Hidroclorotiazida;
- Agonista dopaminérgico, como a L-dopa, bromocriptina;
- Anticolinérgicos, anticonvulsivantes, barbituratos, neurolépticos e inibidores da MAO.

O clearance da memantina é reduzido pela acetazolamida e, também, pelo bicarbonato de sódio.

O uso de bebidas alcoólicas pode interferir na ação do ALOIS<sup>®</sup> (cloridrato de memantina) podendo causar efeitos desagradáveis.

### **Interferência em exames laboratoriais**

Até o momento não existem dados disponíveis relacionados à interferência de cloridrato de memantina em exames laboratoriais.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

ALOIS<sup>®</sup> (cloridrato de memantina) deve ser mantido em sua embalagem original, na temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), proteger da luz.

O produto ALOIS<sup>®</sup> (cloridrato de memantina) é de uso oral.

**Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.**

**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.**

Após aberto, válido por 35 dias. Manter o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), proteger da luz.

### **Características do medicamento**

Alois<sup>®</sup> solução oral é incolor, de sabor adocicado e levemente amargo.

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O produto ALOIS<sup>®</sup> (cloridrato de memantina) é apresentado na forma de solução oral contendo 10 mg/mL.

A solução oral deve ser ingerida com um pouco de água, junto das refeições ou lanches.

Equivalência gotas/mL: 20 gotas correspondem a 1 mL.

A dose recomendada de ALOIS<sup>®</sup> (cloridrato de memantina) para pacientes idosos e adultos é de 20 mg diariamente. Para reduzir o risco de efeitos colaterais esta dose é gradualmente alcançada pelo seguinte esquema de tratamento diário:

	Manhã	Tarde
1 <sup>a</sup> semana	10 gotas (5 mg)	Nenhuma administração
2 <sup>a</sup> semana	10 gotas (5 mg)	10 gotas (5 mg)
3 <sup>a</sup> semana	20 gotas (10 mg)	10 gotas (5 mg)
4 <sup>a</sup> semana e demais semanas	20 gotas (10 mg)	20 gotas (10 mg)

### Populações especiais

Em pacientes com disfunção renal, a dose deve ser ajustada, baseada na eficácia clínica terapêutica bem como na função renal do paciente, sendo que a mesma deve ser monitorada frequentemente.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Nos testes clínicos sobre demências moderadamente grave a grave, a incidência geral de efeitos adversos não foi diferente das do tratamento com o placebo, e os efeitos adversos foram geralmente de gravidade leve ou moderada.

A lista dos eventos adversos reportados durante o uso da memantina, organizada por frequência e manifestação, é a seguinte:

### Reações comuns (>1/100 e <1/10)

- Sistema nervoso central: confusão mental, tontura, cefaleia
- Sistema respiratório: tosse
- Sistema digestivo: diarreia, obstipação

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

- Sistema nervoso central: alucinações, agressividade, ansiedade, depressão.
- Sistema cardiovascular: hipertensão, hipotensão
- Sintomas gerais: sintomas semelhantes à gripe, infecção de vias aéreas superiores, fadiga, dor, ganho de peso
- Sintomas musculoesqueléticos: lombalgia
- Sistema urinário: incontinência urinária
- Sistema digestivo: epigastralgia, vômitos



### **Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000)**

- Sistema nervoso: quedas, ideação suicida, alteração da marcha, insônia, labilidade emocional, nervosismo, convulsões
- Alteração em exames laboratoriais: alteração em testes da função hepática
- Sangue: pancitopenia, anemia, plaquetopenia, leucopenia, agranulocitose, púrpura trombocitopênica trombótica
- Sistema urinário: insuficiência renal aguda, desidratação, anasarca, infecção do trato urinário
- Sistema cardiovascular: arritmia, bloqueio atrioventricular, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio, prolongamento do intervalo QT, *Torsades de Pointes*, bradicardia
- Sistema digestivo: hepatite, pancreatite, náuseas, odinofagia, incontinência fecal
- Sistema respiratório: pneumonia, dispneia, bronquite
- Pele: síndrome de Stevens-Johnson
- Sintomas gerais: febre, anorexia
- Metabolismo: hiperglicemia

Em pacientes que já apresentaram ataque epilético, existe a possibilidade da memantina aumentar a chance de um novo ataque.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

### **10. SUPERDOSE**

Em caso de ingestão acidental de uma grande quantidade deste medicamento o paciente poderá apresentar inquietação, alucinação, sonolência, estupor e por último o coma foi relatado em um caso. Em caso de superdose acidental, consultar o médico imediatamente. Na eventualidade da ingestão de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais. Tratamento sintomático e de suporte. Deve-se fazer lavagem gástrica, tão rápido quanto possível, após a ingestão oral. Administrar carvão ativado. O vômito não deve ser induzido, devido ao risco de convulsões após a superdosagem. Pacientes nos quais a superdosagem foi intencional devem ter acompanhamento psiquiátrico.

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

### **DIZERES LEGAIS**

Reg. MS 1.0118.0615

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF-SP nº 39282

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. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

**Esta bula foi aprovada em 17/11/2020**

Alois\_sol\_oral\_VPS\_v04





### 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) <sub>3</sub>	Apresentações relacionadas <sup>4</sup>
17/11/2020	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	10 mg/mL x 15 mL; 10 mg/mL x 50 mL;
25/08/2020	2865379/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		0990083/18-7 0963124/18-1 0990134/18-5	- 10981 RDC 73/2016 - NOVO - MUDANÇA MAIOR DE EXCIPIENTES PARA FORMAS FARMACÊUTI CAS EM SOLUÇÃO - 10942 RDC 73/2016 -	27/07/2020	COMPOSIÇÃO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	10 mg/mL x 15 mL; 10 mg/mL x 50 mL;



					NOVO - INCLUSÃO DE NOVO FABRICANTE DO IFA - 10957 RDC 73/2016 - NOVO - MUDANÇA MAIOR DE MÉTODO ANALÍTICO				
24/05/2019	0466180/19-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	TODOS OS ITENS	VP/VPS	10 mg/mL x 15 mL; 10 mg/mL x 50 mL;
09/11/2017	2190408/17-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	TODOS OS ITENS	VP/VPS	10 mg/mL x 15 mL; 10 mg/mL x 50 mL;

<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.