

DESTILBENOL[®]

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos Revestidos
1 mg



DESTILBENOL®

dietilestilbestrol

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 1 mg. Caixa com 50 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

dietilestilbestrol 1 mg

Excipientes qsp 1 comprimido

Excipientes: fosfato de cálcio tribásico, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, macrogol, talco, copolímero do ácido metacrílico e metacrilato de etila, dióxido de titânio e corante azul indigotina laca de alumínio.

1. INDICAÇÕES

O DESTILBENOL (dietilestilbestrol) é indicado para o tratamento de:

- Carcinoma mamário metastático em mulheres na pós-menopausa e em homens adequadamente selecionados.
- Carcinoma metastático de próstata (tumor hormônio -dependente).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Na análise final do EORTC (n=328) foram comparados os resultados da orquiectomia, orquiectomia + acetato de ciproterona e doses de 1mg/dia de dietilestilbestrol em pacientes com doença metastática prostática. A mediana de tempo de seguimento do estudo foi de 4 anos e não foram observadas diferenças entre os três braços de tratamento no tempo para a progressão metastática e na sobrevida global. As mortes relacionadas com eventos cardiovasculares no braço dietilestilbestrol foram 16 em 108 pacientes (14,8%), enquanto que as observadas com a orquiectomia isolada foram 9 de 108 pacientes (8,3%). Em outro seguimento de 106 pacientes analisados por um período de 21 meses, 8 de 106 pacientes apresentaram fenômenos tromboembólicos. Neste estudo não houve relatos fatais. Taxas de sobrevivida semelhantes àquelas observadas em outros estudos foram observadas. Os níveis de castração química atingidos não foram os mesmo daqueles pacientes que receberam doses de 3 mg/dia (apenas 27% dos pacientes atingiram tais níveis), porém a resposta clínica ao tratamento foi semelhante. (Malkowicz SB. *The role of Diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer*. Urology 2001;58(Suppl 2A):108-13; Bishop MC. *Experience with low-dose oestrogen in the treatment of advanced prostate cancer: a personal view*. British Journal of Urology 1996;78: 921-8; Robinson M, Smith P, Richards B, et al. *The final*

analysis of the EORTC genitor-urinary tract cancer co-operative group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilbestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate Eur Urol 1995; 28:273-83)

Uma análise utilizando o dietilestilbestrol 1 mg/dia isoladamente como terapia de segunda-linha no câncer de próstata avançado evidenciou que apenas 1 entre 21 homens (5%) apresentou trombose venosa profunda e não houve relatos de mortes por alterações cardiovasculares. Outros estudos também não evidenciaram maiores riscos cardiovasculares com o uso do dietilestilbestrol 1mg/dia, além de apontarem para o fato de que o seu perfil segurança não é diferente daquele observado com outras terapias antiandrogênicas. Certos fatores de risco têm sido apontados como importantes no desenvolvimento de eventos tromboembólicos e cardiovasculares: idade superior a 75 anos, peso maior que 75 Kg, doenças cardiovasculares, altas concentrações de hormônio luteinizante (LH) e alterações eletrocardiográficas pré-existentes estão associados a resultados mais desfavoráveis da terapia estrogênica (Scherr DS, Junior WRP. *Review: The nonsteroidal effects of Diethylstilbestrol: The rationale for Androgen deprivation therapy without Estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer The J Urol* 2003 170: 1703-8) (Cox RC, Crawford ED *Estrogens in the treatment of prostate cancer J Urol* 1995 154: 1991-8)

Num estudo com 523 pacientes, doses variáveis de dietilestilbestrol em mulheres com doença metastática recorrente e câncer de mama inoperável foram usadas como primeira terapia hormonal. Regressão da doença metastática foi observada em todos os grupos de tratamento. Um pequeno número de pacientes que não apresentaram resposta ao tratamento tinha em comum o fato de estarem num período imediato de pós-menopausa (até 1 ano). Pacientes com sítios metastáticos viscerais e ósseos responderam igualmente ao tratamento e remissão da doença também foi observada nas diferentes dosagens (Carter A, Sedransk N, Kelly R, et al. *Diethylstilbestrol: recommended dosages for different categories of breast cancer patients. JAMA* 1977; 237(19): 2079-85).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O DESTILBENOL contém dietilestilbestrol (DES), que é uma substância estrogênica cristalina sintética, capaz de produzir todas as respostas farmacológicas e terapêuticas atribuíveis aos estrógenos naturais. O dietilestilbestrol pode ser administrado por via oral na forma de comprimidos; quimicamente, o dietilestilbestrol é o alfa-dietil-(E)-4,4-estilbenediol.

DESTILBENOL é um antineoplásico, agonista estrôgenico não-esteroide, que inibe a secreção hipofisária de LH e, por ação direta no testículo, diminui a concentração plasmática da testosterona. A ação citotóxica pode ser direta nas células tumorais, e pode ou não ser mediada por receptores hormonais; devido às altas concentrações do antineoplásico, pode exercer efeitos nos cromossomos ou na mitose celular.

Os estrógenos ligam-se a uma proteína receptora citoplásmica e o complexo estrógeno-proteína migra para o núcleo, onde liga-se a regiões específicas no DNA, desencadeando várias respostas celulares. No homem, naqueles tecidos neoplásicos dependentes de andrógenos, como as metástases de carcinomas de próstata hormônio-dependente, o estrógeno compete pela ligação aos receptores androgênicos, diminuindo assim a proliferação do tumor. Um resultado do tratamento com estrógenos é que as metástases ósseas também apresentam melhora.

Farmacocinética

O difosfato de dietilestilbestrol é rapidamente hidrolisado em dietilestilbestrol pela atividade de fosfatase no sangue e tecidos. Quando o difosfato de dietilestilbestrol (92 mg/kg de peso corpóreo) foi injetado em coelhos por via intravenosa durante um período de 2 a 3 minutos, o dietilestilbestrol livre apareceu na corrente sanguínea dentro de 5 minutos após o término da injeção e, em 15 minutos, havia alcançado uma concentração de 16,3 µg/ml. Seguiu-se um rápido declínio na concentração, sendo que após 2 horas a concentração era de apenas 1,2 µg/ml. Espera-se que as altas concentrações séricas de fosfatase ácida em pacientes com carcinoma prostático hidrolisem o difosfato de dietilestilbestrol para dietilestilbestrol ativo livre.

A absorção oral do dietilestilbestrol é de $94 \pm 4\%$ e o volume de distribuição é de 5l/kg.

Metabolismo e Eliminação

O dietilestilbestrol é metabolizado da mesma maneira que os hormônios endógenos. A inativação do estrógeno é realizada principalmente no fígado. Certa proporção do estrógeno que permanece é excretada na bile, apenas para ser reabsorvida no intestino. Durante esta circulação êntero-hepática, ocorre a degradação do estrógeno por meio da sua conversão em produtos menos ativos, pela oxidação em substâncias não-estrogênicas e conjugação com os ácidos sulfúrico e glicurônico. Estes conjugados solúveis em água são ácidos fortes e assim, são totalmente ionizados nos fluidos corporais. Por esta razão, a penetração nas células é limitada, e a excreção pelos rins é favorecida, devido à pequena possibilidade de reabsorção tubular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os estrógenos não devem ser utilizados em mulheres ou homens com quaisquer das seguintes condições:

- Câncer de mama, suspeito ou confirmado, exceto em pacientes adequadamente selecionados e tratados para doença metastática;
- Neoplasia estrógeno-dependente, suspeita ou confirmada;
- Gravidez suspeita ou confirmada;
- Hemorragia vaginal, tromboflebite e/ou distúrbios tromboembólicos atuais ou progressos;
- Doenças hepáticas graves, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, porfíria.

DESTILBENOL está classificado na Categoria X de risco na gravidez, pois em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções Gerais:

É preciso fazer um completo histórico médico e familiar do paciente, antes do início da administração da terapia com estrógenos como o DESTILBENOL; é preciso verificar a pressão arterial e fazer o exame das mamas, abdômen e órgãos pélvicos, além de ser necessário o Papanicolau. Como regra geral, o estrógeno não deve ser prescrito por mais de 1 ano sem a realização de outro exame físico.

Retenção de fluídos: os estrógenos podem causar certo grau de retenção de fluído e, portanto, as condições que poderiam ser influenciadas por esta retenção, tais como asma, epilepsia, enxaqueca e doenças cardíacas ou renal, requerem observação cuidadosa.

Algumas pacientes podem desenvolver manifestações indesejáveis de excessiva estimulação estrogênica, como sangramento uterino anormal ou excessivo, mastodínia, aumento do volume das mamas etc. Em homens, pode ocorrer ginecomastia.

Os pacientes com história de depressão devem ser cuidadosamente observados.

Os leiomiomas uterinos pré-existentes podem aumentar de tamanho com o uso de estrógenos.

Se houver ocorrência de icterícia em qualquer paciente que esteja recebendo estrógeno, a medicação deve ser descontinuada, enquanto se investiga a causa.

7. Os estrógenos podem ser insuficientemente metabolizados em pacientes com insuficiência hepática, e devem ser administrados com cuidado nessas condições.

8. Os estrógenos influenciam o metabolismo do cálcio e do fósforo, e devem ser usados com cautela em pacientes com doenças associadas a alterações do metabolismo do cálcio e doenças ósseas ou naqueles com insuficiência renal.

Gravidez e Amamentação

Não utilizar este produto na gravidez ou durante a amamentação. O DESTILBENOL é um agente carcinógeno que cruza a barreira placentária e pode causar neoplasias e anormalidades no sistema reprodutor dos descendentes. Ele também é considerado um disruptor endócrino, capaz de alterar a resposta hormonal em vários tecidos-alvo do sistema reprodutor. Filhas de mulheres que receberam DESTILBENOL durante a gestação têm maior risco de desenvolver adenocarcinoma de células claras de cérvix e vagina, anormalidades estruturais do trato reprodutivo, infertilidade, complicações na gestação (como gravidez tubária e parto prematuro) e neoplasia de mama após os 40 anos. Filhos de mulheres que receberam DESTILBENOL durante a gestação têm maior risco de desenvolver cistos epididimais não neoplásicos e, talvez, anormalidades genitais (criptorquidia, hipospádia, micropênis).

Estudos em roedores demonstraram efeitos transgeracionais do DESTILBENOL, ou seja, efeitos deletérios na terceira geração de descendentes, que não foram diretamente expostos ao composto, mas que podem ser afetados pelo fato do DESTILBENOL ter modificado o DNA de seus progenitores.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Pediatria

Devido aos efeitos dos estrógenos sobre o fechamento epifisário, eles devem ser usados cuidadosamente em pacientes nos quais o crescimento ósseo não esteja completo.

Advertências

Indução de neoplasias malignas: em algumas espécies de animais, a administração contínua e prolongada de estrógenos naturais ou sintéticos aumenta a frequência de carcinomas da mama, cérvix, vagina, rins e fígado. Há relatos de que o uso prolongado de estrógeno pode aumentar o risco de carcinoma do endométrio em mulheres na pós-menopausa. Mulheres expostas ao dietilestilbestrol durante a gestação têm um risco aumentado de desenvolver neoplasia de mama. Recomenda-se cautela na prescrição de estrógenos para mulheres com história

familiar de câncer da mama ou para aquelas que apresentem nódulos de mama, displasia mamária ou mamografias anormais.

Doença da vesícula biliar: descreveu-se um aumento de 2 a 3 vezes no risco de ocorrência de doença da vesícula biliar em mulheres tratadas com estrógeno na pós-menopausa.

Efeitos semelhantes àqueles causados pelos contraceptivos orais contendo estrógeno-progesterona: há vários eventos adversos sérios associados ao uso de contraceptivos orais; entretanto, a maioria deles não foi documentada como consequência de tratamento pós-menopáusicos com estrógeno, o que pode refletir as doses comparativamente mais baixas de estrógeno utilizada em mulheres na fase pós-menopáusicas. Espera-se que essas reações adversas ocorram, com maior probabilidade, após a administração de doses mais altas de estrógeno, usadas para tratamento de câncer prostático ou da mama. De fato, foi demonstrado que há um aumento no risco de trombose com a administração de estrógenos para câncer prostático em homens.

Doença tromboembólica: está bem estabelecido, que na mulher em uso de contraceptivos, ocorre um aumento no risco de várias doenças tromboembólicas, tais como: tromboflebites, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Casos de trombose retiniana, trombose mesentérica e neurite ótica foram relatados em pacientes que utilizavam contraceptivos. Há evidências de que o risco de várias reações adversas esteja relacionado à dose da droga. Um aumento de risco de complicações tromboembólicas pós-cirúrgicas também foi relatado em pacientes que utilizavam anticoncepcionais orais. Se for viável, o tratamento com estrógeno deve ser descontinuado pelo menos 4 semanas antes de cirurgias que estejam relacionadas a um aumento no risco de tromboembolia ou que requeiram longos períodos de imobilização. Os estrógenos não devem ser usados em pessoas com tromboflebite ativa ou distúrbios tromboembólicos, assim como não devem ser usados (exceto no tratamento de doenças malignas) em pessoas com história de tais distúrbios associados a tratamento com estrógeno. Os estrógenos devem ser administrados com cuidado a pacientes com doença vascular cerebral ou arteriopatia coronariana, e apenas quando este tratamento for claramente necessário.

Adenoma hepático: os adenomas hepáticos benignos parecem estar associados ao uso de contraceptivos orais. Embora esses adenomas sejam benignos e raros, podem apresentar ruptura e causar morte por hemorragia intra-abdominal. Tais lesões não foram ainda descritas em associação à administração de outras preparações de estrógeno ou progestágeno, mas devem ser consideradas, quando há ocorrência de dor e sensibilidade abdominal, massa abdominal ou choque hipovolêmico em pessoas que estejam em terapia com estrógeno. Foi relatado, também, carcinoma hepatocelular em mulheres em tratamento com contraceptivos.

Hipertensão: a elevação da pressão arterial não é comum em mulheres que usam contraceptivos orais; na maioria dos casos, a pressão arterial retorna ao normal com a descontinuação da droga. Há relatos de que isto pode ocorrer com o uso de estrógeno na menopausa; a pressão arterial deve ser controlada durante o tratamento com estrógeno, especialmente em altas doses.

Tolerância à Glicose diminuída: diminuição da tolerância à glicose tem sido observada em uma porcentagem significativa de pacientes tratadas com contraceptivos orais contendo estrógeno. Por esta razão, pacientes portadores de diabetes mellitus devem ser cuidadosamente controlados enquanto estiverem recebendo estrógeno.

Hipercalcemia: a administração de estrógenos pode levar a hipercalcemia grave em pacientes com câncer da mama e metástases ósseas. Se isto ocorrer, a droga deve ser suspensa, e devem ser tomadas medidas adequadas para a redução da calcemia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração simultânea de rifampicina, barbitúricos e certos anticonvulsivantes (como hidantoínas) pode comprometer a eficácia do tratamento devido à indução enzimática e aceleração da degradação hepática do dietilestilbestrol. O uso concomitante de bromocriptina aumenta a frequência de amenorreia; a administração concomitante com ciclosporina determina um aumento das concentrações plasmáticas deste imunossupressor e maior risco de hepato e nefrotoxicidade. A administração concomitante com corticosteroides pode determinar o aumento dos efeitos tóxicos dessas drogas devido ao aumento da sua meia-vida de eliminação. A administração concomitante de medicamentos hepatotóxicos, como o Dantrolene, pode aumentar o risco de hepatotoxicidade.

Interações medicamento-exame laboratorial

Certos testes de função endócrina e hepática podem ser afetados pelos contraceptivos orais contendo estrógeno. Com doses mais altas de estrógeno, podem-se esperar alterações semelhantes, como as seguintes:

- a. Aumento na retenção de sulfobromoftaleína.
- b. Aumento na pró-trombina e nos fatores de coagulação VII, VIII, IX e X; diminuição da antitrombina; aumento da agregabilidade plaquetária induzida por norepinefrina.
- c. Aumento da globulina ligadora da tiroxina (TBG), o que leva ao aumento dos valores de T4 total circulantes (as concentrações de T4 livres permanecem inalteradas). A recaptção do T3 livre diminui devido à elevação da TBG.
- d. Diminuição da tolerância à glicose.
- e. Diminuição na excreção de pregnanodiol.
- f. Concentração reduzida de folato sérico.
- g. Aumento nas concentrações plasmáticas de triglicerídeos e fosfolípidios.

7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DESTILBENOL deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade. O prazo de validade é de 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.

Os comprimidos revestidos de DESTILBENOL são de formato circular, biconvexo e coloração azul.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Nos casos de câncer prostático inoperável e progressivo:

Dose inicial: 1 a 3 mg/dia inicialmente, aumentados em casos avançados, conforme a necessidade, reduzindo a dose, posteriormente, a 1 mg diário.

Dose de manutenção: As doses no carcinoma prostático alcançam o efeito máximo com a manutenção de 1 mg/dia; doses maiores não aumentam a eficácia.

Carcinoma de mama inoperável e progressivo:

Em homens adequadamente selecionados e em mulheres na fase pós-menopáusia: 15 mg (base)/dia de DESTILBENOL comprimidos de 1mg.

As pacientes com útero intacto devem ser cuidadosamente monitoradas quanto a sinais de câncer do endométrio, e devem-se tomar medidas adequadas para excluir a possibilidade de outras neoplasias na ocorrência de sangramento vaginal anormal persistente ou recorrente.

Limite máximo diário: 15 mg/dia.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

DESTILBENOL pode induzir aumento do risco de neoplasias, doenças biliares e doenças tromboembólicas; seus efeitos adversos são semelhantes aos dos contraceptivos orais e estão descritos a seguir, em ordem decrescente de frequência:

Comuns (> 1/100 e < 1/10):

Mastodínia, aumento do volume mamário, edema de membros inferiores, edema de membros superiores, ganho ou perda de peso, náuseas, anorexia, dismenorreia, cólica abdominal, aumento do volume abdominal, vulvovaginite.

Incomuns (> 1/1.000e < 1/100):

Bronquite, gastrite, diarreia, vômitos, hiperplasia endometrial, corrimento vaginal, alterações da libido, tontura, cefaleia, enxaqueca, alteração do humor.

Raros (>1/10.000 e <1/1.000):

Trombose retiniana, tromboembolismo, embolia pulmonar, amenorreia, sangramento vaginal anormal, nódulos mamários, galactorreia, neoplasia de mama, neoplasia de endométrio, neoplasia de ovário, lombalgia, obstrução das vias biliares, hepatite, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, urticária, alteração da curvatura da córnea e intolerância a lentes de contato, cloasma.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas: Os sintomas de superdose aguda incluem anorexia, náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia; podem ocorrer sangramentos vaginais após a retirada de estrógeno em altas doses. A toxicidade crônica pode incluir a retenção de sal e água, edema, cefaleia, vertigem, câimbras, ginecomastia, cloasma e porfiria cutânea tardia. Polidipsia, poliúria, fadiga e tolerância anormal à glicose podem ocorrer em alguns pacientes.

Não existem informações disponíveis sobre a DL 50 do dietilestilbestrol associada à toxicidade e/ou óbito; sobre a quantidade de droga em dose única normalmente associada aos sintomas de superdosagem ou sobre a quantidade de dietilestilbestrol em uma única dose com probabilidade de causar risco de vida.



Numerosos relatos de ingestão de altas doses de contraceptivos orais contendo estrógeno por crianças indicam que não ocorrem efeitos indesejáveis agudos sérios.

Tratamento: A toxicidade crônica por dietilestilbestrol deve ser tratada com a descontinuação de todos os medicamentos estrogênicos e com a instituição de suporte para quaisquer sintomas que possam estar presentes. No controle de superdose, deve-se levar em consideração a possibilidade de superdose de drogas múltiplas e de interação com outras drogas.

No tratamento da superdosagem aguda, deve-se proteger as vias respiratórias do paciente dando-lhe suporte à ventilação e perfusão. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais vitais, eletrólitos séricos e gasometria. A absorção da droga por via intestinal pode ser reduzida pela administração de carvão ativado, o qual, muitas vezes, é mais eficaz do que a indução da emese ou a lavagem gástrica. Diurese forçada, diálise peritoneal, hemodiálise ou hemoperfusão de carvão ativado não são comprovadamente benéficas.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S.: N° 1.0118.0139

Farmacêutico Responsável: Alexandre Tachibana Pinheiro

CRF-SP n° 44081

Fabricado por:

Blisfarma Ind. Farmacêutica Ltda.

Rua da Lua, 147 - Diadema – SP

Registrado e comercializado por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, n° 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

www.apsen.com.br

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Destilbenol_com_rev_VPS_v01





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
-	-	Inclusão Inicial de Texto de bula RDC nº 60/12			Inclusão Inicial de Texto de bula RDC nº 60/12		TODOS OS ITENS DA BULA	VP/VPS	- 1mg x 50 comprimidos

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.