

**LENIX<sup>®</sup>**

Apsen Farmacêutica S.A.  
Comprimidos Revestidos  
50 mg



## **LENIX<sup>®</sup>**

**cloridrato de difenidramina**

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimido revestido de 50 mg. Caixa com 2 ou 14 comprimidos.

### **USO ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**

### **COMPOSIÇÃO**

**Cada comprimido revestido de LENIX<sup>®</sup> 50 mg contém:**

cloridrato de difenidramina (equivalente a 43,75 mg de difenidramina) .....50 mg  
excipientes qsp.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, fosfato de cálcio tribásico, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e amarelo crepúsculo laca de alumínio.

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

#### **1. INDICAÇÕES**

LENIX<sup>®</sup> (cloridrato de difenidramina) é indicado para o tratamento da insônia ocasional ou transitória.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A difenidramina é um eficaz anti-histamínico. É um dos anti-histamínicos parenterais mais utilizados no tratamento de anafilaxias e reações alérgicas severas e tem sido utilizada no tratamento de cinetoses e sintomas extrapiramidais. A droga também tem sido utilizada como antitussígeno e como sedativo noturno.

Produtos à base de difenidramina com indicação específica como sedativos estão disponíveis em diversos países na Europa e América do Norte. Tendo em vista a indicação específica do LENIX<sup>®</sup> como sedativo

noturno é plenamente conhecida há décadas sendo descrita em publicações de referência de grande destaque como Martindale e As Bases Farmacológicas da Terapêutica (Goodman & Gilman).

Segue abaixo uma breve descrição de estudos de especial relevância na comprovação da eficácia e segurança da difenidramina como adjuvante do sono.

*Eficácia hipnótica da difenidramina contra metapirileno e placebo em pacientes no pós-parto:*

Sunshine e col. realizaram um estudo controlado duplo-cego, em que uma dose oral de cloridrato de difenidramina (12,5, 25 ou 50 mg), fumarato de metapirileno (36, 72 ou 144 mg) ou placebo foi administrada a 1295 pacientes no pós-parto que se queixaram ou anteciparam problemas de sono.

A eficácia hipnótica foi avaliada clinicamente através de técnicas subjetivas e objetivas. A difenidramina e o metapirileno, em todas as doses, se mostraram hipnóticos eficazes em comparação com placebo, baseado em parâmetros como tempo de latência e duração do sono, acordar durante a noite, avaliação global e nível de alerta na manhã.

Os autores observaram que o aumento na dosagem das drogas, na faixa estudada, produziu efeitos discretos, mas estatisticamente significativos na eficácia. (Sunshine A, Zigelboim, Laska E. Hypnotic activity of diphenhydramine, methapyrilene, and placebo. J Clin Pharmacol. 1978 Aug-Sep; 18(8-9):425-31)

*Difenidramina como adjuvante do sono em pacientes com insônia leve a moderada:*

Rickels e col. realizaram um estudo duplo-cego, controlado com placebo, em que participaram 111 pacientes com insônia leve a moderada objetivando o estabelecimento da eficácia da difenidramina como um adjuvante do sono. Um desenho de estudo cruzado de duas semanas foi utilizado, de tal forma que todos os pacientes receberam tanto placebo como difenidramina, cada um durante uma semana. A dose diária de difenidramina foi de 50 mg à hora de dormir.

Os resultados obtidos indicaram que a difenidramina levou a uma melhora em vários parâmetros do sono, incluindo tempo de latência, em um grau significativamente mais alto que o placebo. Adicionalmente, os pacientes teriam reportado se sentirem mais descansados na manhã seguinte e preferiram a droga ao placebo a despeito de experimentarem mais efeitos colaterais. Concluem os pesquisadores que o estudo corrobora o uso de 50 mg de difenidramina como um adjuvante do sono no tratamento da insônia leve a moderada. (Rickels K, Morris RJ, Newman H, Rosenfeld H, Schiller

H, Weinstock R. Diphenhydramine in insomniac family practice patients: a double-blind study. *J Clin Pharmacol.* 1983 May-Jun;23(5-6):234-42).

*Difenidramina no tratamento de insônia em pacientes psiquiátricos:*

Kudo e col. realizaram estudo duplo-cego para avaliar a aplicabilidade do cloridrato de difenidramina, nas doses de 12,5, 25 e 50 mg, em 144 pacientes psiquiátricos com insônia.

Conforme reportam os autores, a condição geral dos pacientes foi pelo menos “um pouco melhorada” em 62,5% (grupo 12,5 mg), 60% (grupo 25 mg) e 67,4% (grupo 50 mg) após tratamento com a droga por duas semanas. Efeitos colaterais foram observados em um total de 11 pacientes (7,6%), mas não foram severos. Nenhum sintoma sugestivo de drogadição foi evidenciado.

A melhoria global não foi influenciada pelo histórico dos pacientes, exceto pela presença ou ausência de tratamento prévio para insônia, com efeito hipnótico significativamente maior nos pacientes que não haviam sido previamente tratados. Um aumento dose-dependente da eficácia também foi observado nos pacientes que não tinham recebido qualquer outro tipo de tratamento. Os autores concluem que o cloridrato de difenidramina parece ser efetivo no tratamento da insônia, mas a dose apropriada dependerá do tratamento médico prévio da enfermidade. (Kudo Y, Kurihara M. Clinical evaluation of diphenhydramine hydrochloride for the treatment of insomnia in psychiatric patients: a double-blind study. *J Clin Pharmacol.* 1990 Nov;30(11):1041-8).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Apesar do amplo conhecimento e uso da difenidramina na prática médica na redução de latência do sono, os mecanismos envolvidos na ação terapêutica da droga sobre o sono ainda estão sendo elucidados. Estudos recentes indicam que a ação da droga sobre o sono está ligada a mecanismos histaminérgicos e colinérgicos.

A difenidramina é uma etanolamina anti-histamínica de primeira geração e age através do antagonismo competitivo com a histamina nos receptores histaminérgicos pós-sinápticos H<sub>1</sub>. Têm também propriedades anticolinérgicas, o que explica em parte seus efeitos anti-Parkinsonianos.

Evidências disponíveis a partir de flutuações nos níveis de histamina no cérebro de acordo com o ciclo circadiano e estados eletrofisiológicos, lesionais e farmacológicos, em especial com anti-

histamínicos H<sub>1</sub> de primeira geração, indicam que a histamina possui papel neuroregulatório no estado de vigília.

Diversos estudos pré-clínicos foram realizados com a difenidramina, avaliando sua eficácia e ação sobre a redução do tempo de latência do sono, segurança e detalhes da farmacocinética.

Estudos em animais demonstram a ação da difenidramina e outros anti-histamínicos H<sub>1</sub> de primeira geração na indução de padrão eletroencefalográfico de sonolência, bem como o efeito dose-dependente destes na redução do tempo de latência e aumento do período de duração de sono, além de uma redução do percentual de sono REM.

Pesquisas, com base no monitoramento da atividade encefalográfica em camundongos, indicam que ação sedativa da difenidramina está relacionada tanto a mecanismos histaminérgicos como colinérgicos, haja visto que os efeitos da droga sobre o padrão de ondas sigma e teta no córtex cerebral são antagonizados por histidina e fisostigmina.

#### **Farmacocinética:**

A disposição metabólica da difenidramina foi estudada em animais de laboratório com a identificação dos metabólitos mono e di-desalquilados e do N-óxido como metabólitos básicos na urina de macacos, e o ácido difenilmetoxiacético e seus conjugados com glutamina (macacos) ou glicina (cachorros) como metabólitos ácidos.

Estudos evidenciam a rápida remoção da difenidramina da corrente sanguínea em animais de laboratório, seguida de uma acumulação gradual do metabólito oxiacético no sangue onde este é fortemente ligado a proteínas plasmáticas.

#### **Biodisponibilidade:**

Aproximadamente, 65% da dose oral é absorvida, com um pico plasmático ocorrendo dentro de 2-4 horas; o efeito anti-histamínico é evidente dentro de 1 hora e a variação da duração de 46 horas. Embora seja quase totalmente absorvido por via oral, a biodisponibilidade sistêmica do cloridrato de difenidramina varia de 43 a 72% em função de significativo metabolismo de primeira-passage.

### **Transporte e Metabolismo:**

A difenidramina é amplamente distribuída no organismo, incluindo o sistema nervoso central. O volume de distribuição varia entre 3,3 a 14,6 L/kg. Atravessa a placenta e, também, é detectada no leite materno. É altamente ligada às proteínas (78-99%).

A metabolização da difenidramina é rápida e aparentemente completa. A difenidramina parece ser principalmente metabolizada a ácido difenilmetoxiacético, que posteriormente sofre conjugação. A difenidramina também sofre desalquilação para as formas derivadas de N-desmetil e N,N didesmetil. Estudos indicam que, embora possam se acumular no plasma após doses repetidas, os metabólitos da difenidramina são desprovidos de ação terapêutica.

### **Excreção:**

A meia-vida plasmática da difenidramina varia entre 3,3 e 15 horas após administração oral. O clearance plasmático da difenidramina varia entre 6,2 e 23,3 mL/min/Kg. A difenidramina e seus metabólitos são excretados principalmente na urina. Menos de 1% da dose é excretada na urina na forma inalterada.

### **Farmacocinética em populações especiais**

Idosos e Crianças:

Aparentemente, a metabolização hepática da difenidramina decresce com a idade. Em um estudo comparativo com 21 indivíduos saudáveis, sendo 7 crianças, 7 adultos jovens e 7 idosos, administrando-se 1,25 mg/ kg de difenidramina em dose única oral, objetivando avaliar variações nos parâmetros farmacocinéticos em diferentes faixas etárias, foi observado que a taxa de absorção aparentemente é similar nos três grupos, mas que os valores de  $C_{máx}$  e meia vida de eliminação plasmática foram maiores para idosos e menores para crianças.

### **Pacientes com cirrose hepática**

Existem evidências sobre a menor velocidade de metabolização da difenidramina e potencial de acúmulo de metabólitos em pacientes com doença hepática crônica: Em um estudo com foco em diferenças de parâmetros farmacocinéticos entre indivíduos sadios (n=8) e cirróticos (n=9), após

administração intravenosa de dose únicas de 0,8 mg/kg, foi observado um marcante aumento na meia vida de eliminação em cirróticos (163%) em relação a pacientes saudáveis.

### **Orientais**

Em um estudo comparativo de parâmetros farmacocinéticos e de efeito sobre o sono entre indivíduos orientais (n=5) e caucasianos (n=5) foi observado que a concentração plasmática da droga após administração de dose de 50 mg de difenidramina por via oral e intravenosa, em orientais, foi de praticamente metade daquela medida em caucasianos em todas as medidas realizadas num período de 8 horas. Também foi observado um menor efeito sedativo e de deterioração na performance psicomotora, tendo se sugerido a necessidade de uma dose 1,7 vezes maior em orientais para que se atinjam os mesmos níveis plasmáticos e eficácia sedativa.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Nos casos de hipersensibilidade ao cloridrato de difenidramina ou aos componentes da formulação do produto.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com úlcera péptica estenosante e obstrução piloroduodenal.

O uso concomitante da difenidramina com álcool, tranquilizantes, sedativos hipnóticos, outros fármacos anticolinérgicos e/ou inibidores da MAO e outros anti-histamínicos é contraindicado. Este medicamento é contraindicado para pacientes que:

- apresentem feocromocitoma;
- tenham diagnóstico prévio de “prolongamento do intervalo QT”;
- apresentem ou já tenham apresentado doença cardiovascular ou apresentem frequência cardíaca muito baixa;
- apresentem baixos níveis de sal em seu corpo (por exemplo, baixo nível de potássio ou magnésio);
- façam tratamento com medicamentos para problemas do ritmo cardíaco ou medicamentos que podem afetar o ritmo cardíaco;
- apresentem histórico familiar de morte repentina por problemas cardíacos.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

**Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com asma, enfisema, bronquite ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), glaucoma de ângulo estreito, problemas para urinar devido hipertrofia prostática, retenção urinária, hipertrofia prostática sintomática, obstrução no colo da bexiga e insuficiência renal e hepática moderada a grave, miastenia gravis, epilepsia ou crises convulsivas, síndrome das pernas inquietas ou pacientes que necessitem fazer algum teste de alergia, uma vez que a difenidramina pode afetar os resultados do exame.

O uso contínuo deste medicamento pode levar ao desenvolvimento de tolerância.

**Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).**

### **Uso em idosos**

Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes idosos, pois são mais propensos em apresentar reações adversas. O uso em pacientes idosos com demência deve ser evitado.

Para pacientes idosos acima de 65 anos, recomenda-se iniciar o tratamento com a menor dose (25 mg) para reduzir as possíveis reações adversas.

O uso deste medicamento por idosos especialmente sensíveis aos efeitos secundários da difenidramina, como confusão mental e aumento da energia, inquietação ou nervosismo, deve ser evitado.

### **Gravidez e amamentação**

Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos em doses até 5 vezes a dose em humanos e não foram reveladas evidências de dano na fertilidade ou dano ao feto devido ao cloridrato de

difenidramina. Entretanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Uma vez que os estudos de reprodução em animais nem sempre preveem a resposta em humanos, este medicamento só deve ser utilizado em pacientes grávidas se claramente necessário.

O uso de anti-histamínicos sedativos durante o terceiro trimestre de gestação pode resultar em danos aos recém-nascidos ou neonatos prematuros.

A difenidramina é excretada no leite materno, no entanto seu efeito em lactentes é desconhecido. O uso deste medicamento não é recomendado durante a gravidez ou amamentação. A paciente deve ser aconselhada a relatar caso esteja tentando engravidar, grávida ou amamentando.

**O cloridrato de difenidramina está classificado na categoria B de risco na gravidez.**

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

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

**Efeitos na habilidade em dirigir e operar máquinas**

O cloridrato de difenidramina é um hipnótico e causa sonolência ou sedação logo após a sua administração. Também pode causar tontura, visão turva, deficiência cognitiva e psicomotora, o que pode afetar seriamente a capacidade de dirigir e operar máquinas. O paciente deve ser orientado a não dirigir ou operar máquinas até que esteja certo de que LENIX<sup>®</sup> não afeta seu desempenho.

**Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.**

**Atenção:**

**Contém os corantes amarelo crepúsculo laca de alumínio e dióxido de titânio.**

**Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g / comprimido.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Deve-se evitar o uso de cloridrato de difenidramina concomitantemente a outros produtos contendo cloridrato de difenidramina, ou outros anti-histamínicos, incluindo aqueles aplicados topicamente. O uso concomitante de medicamentos indicados para resfriado e tosse deve ser evitado.

O cloridrato de difenidramina pode potencializar os efeitos sedativos do álcool e de outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), como tranquilizantes, hipnóticos e ansiolíticos.

Inibidores da monoamino oxidase (IMAO) prolongam e intensificam os efeitos anticolinérgicos dos anti-histamínicos. Deve-se ter cautela ao utilizar este medicamento concomitantemente aos IMAOs ou dentro das últimas duas semanas após interrupção do tratamento com IMAO. O uso concomitante com inibidores da MAO pode levar a queda de pressão sanguínea e pode interferir no Sistema Nervoso Central e na função respiratória.

Os efeitos de alguns medicamentos anticolinérgicos também podem ser potencializados, como por exemplo, atropina, biperideno e antidepressivos tricíclicos. Os pacientes devem ser aconselhados a relatar o uso desses medicamentos antes de fazer o uso de difenidramina.

A difenidramina é uma inibidora da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450. Portanto, pode haver um potencial de interação com medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP2D6, como o metoprolol e a venlafaxina.

A difenidramina não deve ser utilizada em pacientes que fazem uso de algum dos medicamentos mencionados, a menos que seja orientado por um médico.

O uso concomitante de difenidramina com medicamentos que podem produzir uma alteração no ritmo cardíaco deve ser evitado.

A difenidramina pode levar a um resultado falso negativo nos testes de alergia e por isso deve ser descontinuada pelo menos 72 horas antes da realização do exame.

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

LENIX<sup>®</sup> deve ser armazenado, em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e 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 prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original**

**Características do produto:**

LENIX<sup>®</sup> de 50 mg é um comprimido revestido de cor rósea, oblongo, isento de manchas e defeitos.

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

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

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O produto LENIX<sup>®</sup> é apresentado na forma de comprimidos revestidos de 50 mg. O produto é de uso oral. A posologia recomendada do cloridrato de difenidramina como coadjuvante do sono é de 50 mg, administrado com água por via oral, com ou sem alimentação, 20 minutos antes de deitar.

Para pacientes idosos acima de 65 anos, é recomendada a terapia inicial com a menor dose (25 mg).

Dose maior do que a recomendada não deve ser utilizada. Não devem ser ingeridos comprimidos adicionais se acordar durante a noite.

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

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas que foram observadas em ensaios clínicos e que são consideradas comuns ( $> 1/100$  e  $\leq 1/10$ ) ou muito comuns ( $> 1/10$ ) estão listadas abaixo. A frequência de outras reações adversas identificadas no pós-comercialização é desconhecida, mas estas reações são, provavelmente, incomuns ( $> 1/1.000$  e  $\leq 1/100$ ) ou raras ( $> 1/10.000$  e  $\leq 1/1.000$ ).

<b>Sistema Órgão</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Frequência</b>
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga	Comum
Sistema imunológico	Reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, dispneia e angioedema	Desconhecida

Distúrbios psiquiátricos*	Confusão, excitação (como aumento da energia, inquietação e nervosismo)	Desconhecida
Sistema nervoso	Sedação, sonolência (torpor), distúrbio de atenção, instabilidade, tontura	Comum
	Convulsões, cefaleia, parestesia, discinesias, hipoestesia, síndrome das pernas inquietas	Desconhecida
Sistema visual	Visão embaçada	Desconhecida
Sistema cardíaco	Taquicardia, palpitações	Desconhecida
Doenças respiratória, torácicas e mediastinais	Espessamento das secreções brônquicas	Desconhecida
Sistema gastrointestinal	Xerostomia	Comum
	Distúrbios gastrintestinais, incluindo náusea e vômito	Desconhecida
Sistema musculoesquelético e tecido conjuntivo	Espasmos musculares	Desconhecida
Sistema renal e urinário	Dificuldade de urinar, retenção urinária	Desconhecida

\*Pacientes idosos são mais propensos a confusão e excitação paradoxal.

**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

Sintomas da superdose

A sobredosagem pode resultar em efeitos semelhantes aos descritos no item 9 (Reações adversas). Os sintomas adicionais podem incluir midríase, febre, rubor, agitação, tremor, reações distônicas, alucinações e alterações no eletrocardiograma. Uma dosagem exacerbada pode causar rabdomiólise, convulsões, delírio, psicose tóxica, arritmias, coma e colapso cardiovascular.

O tratamento deve ser de suporte e direcionado aos sintomas específicos. Convulsões e estímulos



acentuados do Sistema Nervoso Central (SNC) devem ser tratados com diazepam intravenoso.

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

**DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.0118.0653

Responsável Técnico: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF-SP nº 39.282

Registrado e produzido 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 016 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

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

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

**® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/12/2025.**

LENIX®\_com\_rev\_VPS\_v.03



### 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>
09/12/2025	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula –Publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	- 50 mg x 02 com rev; - 50 mg x 14 com rev;
							5. Advertências e precauções	VPS	
23/06/2025	0824460/25-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula –Publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	- 50 mg x 02 com rev; - 50 mg x 14 com rev;



							9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?  DIZERES LEGAIS		
							4. Contraindicações  5. Advertências e precauções  8. Posologia e modo de usar  DIZERES LEGAIS	VPS	
08/02/2024	0154574/24-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	TODOS OS ITENS	VP/VPS	- 50 mg x 02 com rev; - 50 mg x 14 com rev;

<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.