

LANVIS[®]
(tioguanina)

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

40 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Lanvis®

tioguanina

APRESENTAÇÃO

Comprimidos contendo 40 mg de tioguanina, apresentados em frascos com 25 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Lanvis®** contém:

Tioguanina..... 40 mg

Excipientes (lactose monoidratada, amido de batata, goma arábica (acácia), ácido esteárico e estearato de magnésio).q.s.p..... 1 comprimido

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Lanvis® é indicado para o tratamento de leucemias agudas, especialmente leucemia mieloblástica aguda e leucemia linfoblástica aguda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Crianças com leucemia linfoblástica, consecutivamente diagnosticada no Reino Unido e na Irlanda entre abril de 1997 e junho de 2002, foram distribuídas aleatoriamente para 6-tioguanina (750 pacientes) ou 6-mercaptopurina (748 pacientes) durante a manutenção provisória e a terapia contínua. Após um acompanhamento mediano de 6 anos, não houve diferença na sobrevida sem evento ou geral (6-mercaptopurina 666/748 [90%], 6-tioguanina 656/744 [88%]; $p = 0,3$) entre os dois grupos de tratamento.¹

Os esquemas DAT (daunorrubicina, citarabina, tioguanina) e ADE (daunorrubicina, citarabina, etoposídeo) proporcionaram altas taxas de remissão e boa sobrevida em longo prazo, sendo, ambos, regimes quimioterápicos igualmente eficazes para o tratamento de pacientes com leucemia mieloblástica aguda (LMA) de até 55 anos de idade.²

Taxas de resposta de 53% a 80% foram obtidas quando citarabina foi associada a outras substâncias supressoras medulares, incluindo tioguanina (por exemplo, o esquema DAT (citarabina, daunorrubicina, tioguanina)).³

1. VORA, A. et al. Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-ercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomised trial. *Lancet*, 368: 1339–48, 2006.

2. HANN, IM. et al. Randomized Comparison of DAT Versus ADE as Induction Chemotherapy in Children and Younger Adults With Acute Myeloid Leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML Trial (MRC AML10). *Blood*, 89(7): 2311-2318, 1997.

3. Lennon TP & Yee GC: Adult acute leukemia In: DiPiro JT, Talbert RL, Hayes PE, et al (Eds): *Pharmacotherapy: a Pathophysiologic Approach*, Elsevier, New York, NY, 1989.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A tioguanina é um análogo sulfidrílico da guanina e comporta-se como um antimetabólito da purina. É ativada em seu nucleotídeo, o ácido tioguanílico.

Os metabólitos da tioguanina inibem a síntese *de novo* de purina e das interconversões do nucleotídeo da purina. A tioguanina é também incorporada em ácidos nucleicos. A incorporação ao DNA (ácido desoxirribonucleico) contribui para a citotoxicidade do agente.

Efeitos farmacodinâmicos

A resistência cruzada normalmente existe entre a tioguanina e a mercaptopurina, e não se espera que os pacientes com um tumor resistente a uma das drogas respondam à outra.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Estudos com a tioguanina radioativa mostram que os níveis sanguíneos de pico de radioatividade total são alcançados, aproximadamente, entre 8 e 10 horas após administração oral, e declinam vagarosamente em seguida. Estudos posteriores, utilizando HPLC, demonstraram que a 6-tioguanina é a maior tiopurina presente, pelo menos nas primeiras oito horas após administração intravenosa. Concentrações plasmáticas de 61-118 $\mu\text{mol/mL}$ são obtidas após administração intravenosa de 1 a 1,2 g de 6-tioguanina/m² de superfície corporal. Os níveis plasmáticos decaem biexponencialmente, com meia-vida inicial e terminal de 3 e de 5,9 horas, respectivamente.

Após administração oral de 100 mg/m², os níveis de pico, conforme se mediu por HPLC, ocorreram de 2 à 4 horas, e caíram na faixa de 0,03-0,94 micromolar (0,03-0,94 nmol/mL). Os níveis são reduzidos pela ingestão concomitante de alimentos, assim como por vômitos.

Distribuição

Dados limitados sobre a distribuição de tioguanina em humanos estão disponíveis na literatura científica. A 6-tioguanina penetra no líquido cefalorraquidiano após administração por infusão IV constante após doses de 20 mg/ m²/ h durante 24 horas em crianças com leucemia linfoblástica aguda.

Biotransformação

A tioguanina é amplamente metabolizada *in vivo*. As quatro enzimas responsáveis pelo metabolismo de 6-GT são: hipoxantina (guanina); fosforibosil transferase (H (G) PRT), que converte 6-TG em tioguanosina monofosfato (6-TGMP), que é ainda metabolizado por proteínas cinases para as espécies ativas; os nucleotídeos de tioguanina (6-TGN); TPMT, que converte 6-TG em 6-metiltioguanina (6-MTG, metabólito inativo), bem como 6-TGMP em 6-metil-TGMP (um metabólito inativo); e xantina oxidase (XDH ou XO) e aldeído oxidase (AO), que também converte 6-TG em metabólitos inativos. O 6-TG é inicialmente desaminado por guanina deaminase (GDA) para formar 6-tioxantina (6-TX), que se torna um substrato para a formação catalisada por XDH de ácido 6-tiourico (6-TU).

Variante NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)

Estudos recentes indicam que existe uma associação forte entre a variante NUDT15 NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (também conhecida como NUDT15 R139C [rs116855232]), que se imagina que leve a uma perda de função da enzima NUDT15 e a toxicidade mediada por tiopurina, como leucopenia e alopecia. A frequência de NUDT15 c.415C>T tem uma variabilidade étnica de 9,8% nos asiáticos do leste, 3,9% nos hispânicos, 0,2% nos europeus e 0,0% nos africanos, indicando um risco aumentado para a população asiática. Os pacientes que são homocigotos da variante NUDT15 (alelos de risco NUDT15 T) apresentam um risco excessivo de toxicidade da tiopurina em comparação com os homocigotos C.

As doses reduzidas de tiopurina para pacientes portadores das variantes NUDT15 podem diminuir seu risco de toxicidade. Portanto, a análise genotípica que determina o genótipo NUDT15 deve ser realizada para todos os pacientes, incluindo pacientes pediátricos, antes de iniciar o tratamento com tiopurina (ver Posologia). Recomenda-se ao médico prescritor que estabeleça se a redução da dose é necessária com base na resposta do paciente ao tratamento, bem como com base no seu perfil genético.

Os pacientes com variantes nas enzimas NUDT15 e TPMT são significativamente menos tolerantes às tiopurinas do que aqueles com alelos de risco em apenas um desses dois genes.

O mecanismo preciso de toxicidade relacionada com a tiopurina associada ao NUDT15 não é bem estabelecido.

Dados de segurança pré-clínicos

Tendo em vista sua ação sobre o DNA celular, a tioguanina é potencialmente mutagênica e carcinogênica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Lanvis® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Tendo em vista a gravidade das indicações, não há outras contraindicações absolutas.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Lanvis® é um agente citotóxico ativo para uso apenas sob supervisão de médicos experientes na administração desses agentes.

Recomenda-se que o manuseio de comprimidos de **Lanvis®** siga as orientações vigentes para o manuseio de medicamentos citotóxicos. Se for necessária a utilização de um comprimido partido deve-se ter cautela para não contaminar as mãos ou inalar o medicamento.

A imunização com vacinas contendo microrganismos vivos tem o potencial de causar infecções em pacientes imunocomprometidos. Desta forma, não é recomendada a imunização com vacinas elaboradas com microrganismos vivos. Em todo caso, pacientes em remissão não devem receber vacinas contendo microrganismos vivos por até 3 meses após a finalização do tratamento quimioterápico.

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

Efeitos hepáticos

Lanvis® não é recomendado para terapia de manutenção ou tratamentos contínuos similares de longa duração devido ao alto risco de toxicidade hepática associado a danos vasculares endoteliais. (ver Posologia e Reações Adversas).

A toxicidade hepática tem sido observada em um percentual elevado de crianças recebendo tioguanina como parte da terapia de manutenção para leucemia linfoblástica aguda e em outras condições associadas a seu uso contínuo. Essa toxicidade é particularmente prevalente em homens. A toxicidade hepática normalmente se apresenta como uma síndrome clínica da doença veno-oclusiva hepática (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia dolorosa, ganho de peso devido à retenção de fluidos e ascite) ou com sinais de hipertensão portal (esplenomegalia, trombocitopenia e varizes esofagianas). Características histopatológicas associadas com essa toxicidade incluem esclerose hepatoportal, hiperplasia nodular regenerativa, peliose hepática e fibrose periportal.

A terapia com tioguanina deve ser descontinuada em pacientes com evidência de toxicidade hepática, já que a reversão de seus sinais e sintomas tem sido relatada com a suspensão do uso do medicamento.

Monitoramento

Pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante a terapia, incluindo contagem de células sanguíneas e testes de função hepática semanais. Sinais precoces de toxicidade hepática podem ser associados à hipertensão portal, tais como trombocitopenia desproporcional à neutropenia e esplenomegalia.

A elevação de enzimas hepáticas também tem sido relatada em associação com a toxicidade hepática, mas nem sempre ocorre.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática semanalmente.

Efeitos hematológicos

O tratamento com **Lanvis®** causa supressão da medula óssea, que conduz à leucopenia e à trombocitopenia (ver Efeitos hepáticos). Anemia tem sido reportada menos frequentemente.

Deficiência na enzima tiopurina S-metiltransferase (TPMT)

A supressão da medula óssea é prontamente reversível se **Lanvis®** for suspenso precocemente.

Alguns indivíduos com deficiência hereditária da enzima TPMT podem ser mais sensíveis ao efeito mielossupressor da tioguanina e propensos a rapidamente desenvolver depressão da medula óssea após o início do tratamento com **Lanvis®**. Esse problema pode ser exacerbado pela coadministração com drogas que inibem a TPMT, como a olsalazina, mesalazina ou sulfasalazina. Alguns laboratórios oferecem exames

para detectar a deficiência de TPMT. Entretanto, esses testes não demonstraram identificar todos os pacientes com risco de toxicidade severa. Conseqüentemente, a contagem sanguínea diária ainda se faz necessária.

Mutação no gene NUDT15

Os pacientes com mutação hereditária no gene NUDT15 apresentam risco aumentado de toxicidade severa de tiopurina, como leucopenia precoce e alopecia em doses convencionais de terapia com tiopurina e geralmente requerem uma redução substancial da dose. Os pacientes de etnia asiática estão particularmente sob risco, devido ao aumento da frequência da mutação nessa população. A dose inicial ideal para pacientes com deficiência heterozigótica ou homozigótica não foi estabelecida. Os testes genotípicos e fenotípicos das variantes NUDT15 devem ser considerados antes de iniciar a terapia com tiopurina em todos os pacientes (incluindo pacientes pediátricos) a fim de reduzir o risco de leucocitopenia severa relacionada a tiopurina e de alopecia, especialmente nas populações asiáticas.

Durante a indução da remissão, em leucemia mielógena, o paciente pode frequentemente passar por um período de relativa aplasia da medula óssea. Por isso, é importante que haja disponibilidade de instalações de suporte adequadas.

Pacientes em processo de quimioterapia mielossupressiva são particularmente suscetíveis a uma variedade de infecções.

Os pacientes tratados com tioguanina em combinação com outros agentes imunossupressores ou quimioterápicos, demonstraram uma maior susceptibilidade a infecções virais, fúngicas e bacterianas, incluindo infecções severas ou atípicas. A doença infecciosa e as complicações podem ser mais severas nestes pacientes do que em pacientes não tratados.

Se o paciente for infectado durante o tratamento, devem ser tomadas medidas apropriadas, que podem incluir terapia antiviral e cuidados de apoio.

Durante a indução de remissão, particularmente quando está ocorrendo rápida lise celular, precauções adequadas devem ser tomadas para evitar hiperuricemia e/ou hiperuricosúria e o risco de nefropatia por ácido úrico.

Monitoramento

Uma vez que a tioguanina é altamente mielossupressiva, a contagem completa das células sanguíneas deve ser realizada frequentemente durante a indução da remissão. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento.

As contagens de leucócitos e de plaquetas continuam a cair após a suspensão do tratamento. Dessa forma, ao primeiro sinal de uma queda acentuada nessas contagens, o tratamento deve ser temporariamente descontinuado.

Síndrome de Lesch-Nyhan

Como a enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferase é a responsável pela conversão da tioguanina em seu metabólito ativo, é possível que pacientes com deficiência dessa enzima, assim como os portadores da Síndrome de Lesch-Nyhan, demonstrem resistência à droga. Foi demonstrada resistência à azatioprina (que possui um metabólito ativo da tioguanina) em duas crianças com síndrome de Lesch-Nyhan.

Exposição à luz UV

Pacientes tratados com **Lanvis**[®] são mais sensíveis ao sol. A exposição à luz solar e à luz UV deve ser limitada, e os pacientes devem ser recomendados a usar roupas protetoras e usar filtro solar com alto fator de proteção.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não existem dados quanto ao efeito de **Lanvis**[®] sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. O efeito prejudicial nessas atividades não pode ser previsto a partir de farmacologia.

Gravidez, lactação e fertilidade

Lanvis[®], assim como outros agentes citotóxicos, é potencialmente teratogênico.

Gravidez

O uso de **Lanvis**[®] na gestação deve ser evitado sempre que possível, especialmente durante o primeiro trimestre. Em qualquer caso individual, o risco potencial ao feto deve ser considerado em comparação ao benefício esperado para a mãe.

Como qualquer terapia citotóxica, o paciente e seu parceiro devem ser alertados quanto às precauções contraceptivas adequadas durante o tratamento com **Lanvis**[®] de qualquer dos parceiros.

Amamentação

Não há relatos da presença de **Lanvis**[®] ou de seus metabólitos no leite materno. Contudo, as mães que estejam em tratamento com **Lanvis**[®] não devem amamentar.

Fertilidade

Têm ocorrido casos isolados de homens que, tendo recebido combinações de agentes citotóxicos, incluindo **Lanvis**[®], deram origem a crianças com anormalidades congênitas.

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Mutagenicidade

Uma vez que **Lanvis**[®] atua no DNA, o medicamento é potencialmente mutagênico e carcinogênico.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacinas

Não se recomenda a imunização com vacinas contendo microrganismos vivos em indivíduos imunodeficientes (ver Advertências e precauções).

Outras substâncias mielotóxicas ou terapia de radiação

O risco de mielossupressão é aumentando quando na administração concomitante a outras substâncias mielotóxicas ou terapia de radiação.

Alopurinol

O uso concomitante de alopurinol para inibir a formação de ácido úrico não requer a redução da dose de **Lanvis**[®], como é necessária com mercaptopurina e azatioprina (ver Advertências e precauções).

Derivados do aminossalicilato

Como há evidência *in vitro* de que derivados do aminossalicilato (como olsalazina, mesalazina ou sulfassalazina) inibem a enzima TPMT, essas drogas devem ser administradas com precaução em pacientes sob tratamento com **Lanvis**[®] (ver Advertências e precauções).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (temperatura 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 impressa na embalagem do produto.

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.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Comprimido branco a quase branco, redondo, biconvexo, com um sulco. Traz a inscrição “T40” gravada em um dos lados, e tem o outro lado liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso oral.

Tanto a dose exata quanto a duração do tratamento com **Lanvis®** dependerão da natureza e da dosagem dos demais agentes citotóxicos administrados concomitantemente.

Lanvis® demonstra absorção variável após administração oral, e os níveis plasmáticos da tioguanina podem ser reduzidos após êmese ou ingestão de alimentos.

Lanvis® pode ser usado em qualquer estágio anterior à terapia de manutenção, em ciclos de curta duração, por exemplo, indução, consolidação e intensificação. Entretanto, não é recomendado o uso em terapia de manutenção ou tratamentos similares de longa duração contínuos, devido ao alto risco de toxicidade hepática (ver Advertências e precauções e Reações adversas).

Posologia

Adultos

A dose usual é de 60 a 200 mg/m² de superfície corporal por dia.

Crianças

Para crianças são indicadas doses similares àquelas usadas em adultos, com correção apropriada à área da superfície corporal.

Paciente idosos

Não há recomendações específicas de dosagem para pacientes idosos (ver Pacientes com insuficiência renal e/ou hepática).

Lanvis® tem sido utilizado em idosos, em vários regimes de quimioterapia combinada para o tratamento da leucemia aguda, em dosagens equivalentes àquelas utilizadas em pacientes mais jovens.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência renal e/ou hepática

Deve-se considerar a redução da dose em pacientes com função hepática e/ou renal comprometida.

Pacientes com deficiência na enzima tiopurina S-metiltransferase (TPMT)

Pacientes com pouca ou nenhuma atividade de tiopurina S-metiltransferase (TPMT) herdada apresentam risco aumentado de toxicidade severa para tioguanina em doses convencionais de tioguanina e geralmente requerem uma redução substancial da dose. A dose inicial ideal para pacientes com deficiência homocigótica não foi estabelecida (ver Advertências e Precauções). A maioria dos pacientes com deficiência heterocigótica de TPMT pode tolerar doses recomendadas de tioguanina, mas alguns podem necessitar de redução da dose. Os testes genotípicos e fenotípicos para TPMT podem ser realizados (ver Advertências e Precauções). Deve-se considerar a redução da dosagem em pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes com mutação no gene NUDT15

Os pacientes com mutação hereditária no gene NUDT15 apresentam risco aumentado de toxicidade severa de tiopurina, como leucopenia precoce e alopecia em doses convencionais de terapia com tiopurina e geralmente requerem uma redução substancial da dose. A dose inicial ideal para pacientes com deficiência heterozigótica ou homozigótica não foi estabelecida (ver Advertências e Precauções).

A dose deve ser cuidadosamente ajustada às necessidades individuais dos pacientes. **Lanvis®** tem sido usado em vários esquemas de quimioterapia combinada para leucemia aguda, tanto em doses diárias **únicas** quanto fracionadas. A literatura pertinente deve ser consultada para verificação de pormenores.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Não existem relatos clínicos recentes que possam ser usados como suporte para determinar a frequência das reações adversas. **Lanvis®** é usualmente uma das drogas de quimioterapia combinada e, conseqüentemente, não é possível atribuir reações adversas inequívocas para esta droga isoladamente.

Reações muito comuns (>1/10)

Reações comuns (>1/100 e ≤ 1/10)

Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤1/100)

Reações raras (>1/10.000 e ≤1/1.000)

Reações muito raras (≤1/10.000)

Tabulação de Reações Adversas

Classe Sistema Órgão (SOC)	Frequência	Reação Adversa
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Muito comum	Aplasia medular (ver Advertências e precauções)
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Estomatite, distúrbio gastrointestinal
	Raro	Colite necrosante
Distúrbios hepatobiliares	Muito comum	Doença hepática veno-oclusiva: hiperbilirrubinemia, hepatomegalia, aumento de peso devido à retenção de líquido e ascite.
		Hipertensão portal: esplenomegalia, varizes esofágicas e trombocitopenia
		Elevação das enzimas hepáticas, elevação da fosfatase alcalina e da gamaglutamiltransferase, icterícia, fibrose portal, hiperplasia regenerativa nodular, peliose hepática.
	Comum	Doença hepática veno-oclusiva durante o tratamento cíclico de curto prazo.
Distúrbios renais e urinários	Raro	Necrose hepática
	Comum	Hiperuricemia e/ou hiperuricosúria e nefropatia por urato (ver Advertências e Precauções)
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido	Fotossensibilidade

Descrição das reações adversas selecionadas

Distúrbios hepatobiliares

A toxicidade hepática associada ao dano endotelial vascular ocorre em uma frequência muito comum quando **Lanvis®** é utilizado em terapia de manutenção ou terapia em longo e contínuo prazo, o que não é recomendado (ver Posologia e Advertências e Precauções).

Raro: Necrose hepática centrolobular foi relatada em alguns casos, incluindo pacientes que receberam quimioterapia combinada, contraceptivos orais, doses altas de tioguanina e álcool. A reversão de sinais e sintomas desta toxicidade hepática foi relatada após a suspensão da terapia a curto ou em longo e contínuo prazo.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

O principal efeito tóxico é sobre a medula óssea. É provável que a toxicidade hematológica seja mais intensa com o uso em superdosagem de forma crônica do que com uma única ingestão excessiva de **Lanvis®**.

Conduta

Visto que não há antídoto, o quadro sanguíneo deve ser cuidadosamente monitorado, e, se necessário, as medidas gerais de suporte, juntamente com transfusão de sangue apropriada, devem ser instituídas.

Idosos

Não há recomendações específicas para esses pacientes (ver Posologia) em relação à superdosagem. Devem ser observadas as mesmas precauções relativas aos pacientes adultos.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3764.0134

Produzido por: Excella GmbH & Co. KG.

Feucht – Alemanha.

Importado e Registrado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**

Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09 - TIMS - Serra/ES

CNPJ: 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira

Venda sob prescrição

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/10/2025.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/10/2025	Será gerado no peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação a RDC 768/2022 VP: 3. Quando não devo usar este medicamento?; 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?; 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?; III - Dizeres legais VPS: 4. Contra-indicações; 5. Advertências e precauções; III - Dizeres legais	VP/VPS	40 MG COM CT FR VD AMB X 25
20/02/2025	024332925-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação a RDC 768/2022 VP: 3. Quando não devo usar este medicamento?; 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?; 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?; III - Dizeres legais VPS: 4. Contra-indicações; 5. Advertências e precauções; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; III - Dizeres legais	VP/VPS	40 MG COM CT FR VD AMB X 25
19/05/2023	0510076/23-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: apresentação; 2.resultados de eficácia; 3. características farmacológicas advertências e precauções 9. reações adversas VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais males que este medicamento por me causar?	VP/VPS	40 MG COM CT FR VD AMB X 25

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/12/2022	4997506/22-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III. Dizeres Legais	VP/VPS	40 MG COM CT FR VD AMB X 25
26/04/2021	1597839/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações adversas	VPS	40 MG COM CT FR VD AMB X 25
18/05/2020	1560157/20-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2019	0473042/19-9	11118 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia	27/04/2020	VP: 1. para que este medicamento é indicado; 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? VPS: 3. características farmacológicas; 5. advertencias e precauções; 6. interações medicamentosas; 7. cuidados de armazenamento do medicamento; 8. posologia e modo de usar 9. reações adversas	VP/VPS	40 MG COM CT FR VD AMB X 25
03/05/2017	0776173/17-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais: - Alteração do farmacêutico responsável técnico para Dra. Viviane L. Santiago Ferreira CRF-ES – 5139	VP/VPS	40 MG COM CT FR VD AMB X 25

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		de Bula – RDC 60/12					- Atualização da razão social do fabricante para Excella GmbH & Co. KG.		
02/04/2013	0248074/13-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica de bulas aprovadas no registro do produto	VP/VPS	40 MG COM CT FR VD AMB X 25