

# **Modelo de Bula Profissional**

**NITIKABS<sup>®</sup>**

**(nitisinona)**

**Cápsulas duras  
2mg, 5mg, 10mg e 20mg**

**I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:****NITIKABS®**  
**nitisinona****APRESENTAÇÕES****NITIKABS®: 2 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg:** Cada embalagem contém 1 frasco com 60 cápsulas duras.**USO ORAL**  
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura de NITIKABS® contém:

Nitisinona.....2 mg  
excipiente q.s.p..... 1 cápsula

Excipiente: amido de milho pré-gelatinizado.

O invólucro das cápsulas contém gelatina e dióxido de titânio e é identificado com óxido de ferro e goma laca.

Nitisinona.....5 mg  
excipiente q.s.p..... 1 cápsula

Excipiente: amido de milho pré-gelatinizado.

O invólucro das cápsulas contém gelatina e dióxido de titânio e é identificado com óxido de ferro e goma laca.

Nitisinona.....10 mg  
excipiente q.s.p..... 1 cápsula

Excipiente: amido de milho pré-gelatinizado.

O invólucro das cápsulas contém gelatina e dióxido de titânio e é identificado com óxido de ferro e goma laca.

Nitisinona.....20 mg  
excipiente q.s.p..... 1 cápsula

Excipiente: amido de milho pré-gelatinizado.

O invólucro das cápsulas contém gelatina e dióxido de titânio e é identificado com óxido de ferro e goma laca.

**II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

O NITIKABS® é destinado ao tratamento de pacientes adultos e pediátricos (em qualquer grupo etário) com diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditária do tipo1 (HT-1) em associação a restrição alimentar de tirosina e fenilalanina.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A eficácia e segurança da nitisinona foram analisadas em um estudo aberto multinacional, não controlado. A análise principal do estudo compreendeu 250 pacientes com HT-1, com idades entre 0 e 21,7 anos no momento da inclusão (idade média de 9 meses), que foram diagnosticados com HT-1 pela presença de succinilacetona na urina ou plasma.

A frequência de administração no estudo foi de duas vezes por dia. As probabilidades de sobrevida após 2, 4 e 6 anos de tratamento com nitisinona estão resumidas na tabela 1 abaixo.

<b>Tabela 1: Probabilidade de sobrevida após tempo de tratamento</b>			
<b>Estudo NTBC (N=250)</b>			
<b>Idade no início do tratamento</b>	<b>2 anos</b>	<b>4 anos</b>	<b>6 anos</b>
≤ 2 meses	93%	93%	93%
≤ 6 meses	93%	93%	93%
> 6 meses	96%	95%	95%
Global	94%	94%	94%

Os dados obtidos de um estudo utilizado como controle histórico (van Spronsen et al., 1994) indicaram a seguinte probabilidade de sobrevida:

<b>Tabela 2: Idade do paciente e probabilidade de sobrevida</b>		
<b>Idade no início dos sintomas</b>	<b>1 ano</b>	<b>2 anos</b>
< 2 meses	38%	29%
> 2-6 meses	74%	74%
> 6 meses	96%	96%

Verificou-se também que o tratamento com nitisinona resultou na redução do risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) em comparação com dados precedentes, baseados no tratamento com restrição alimentar isolada. Verificou-se que o início precoce do tratamento resultou num risco reduzido de desenvolvimento de CHC.

A probabilidade após 2, 4 e 6 anos de não ocorrência de CHC durante o tratamento com nitisinona em pacientes com 24 meses de idade ou menos no início do tratamento e naqueles com mais de 24 meses de idade no início do tratamento é indicada na tabela 3:

<b>Tabela 3: Probabilidade de não ocorrência de CHC em pacientes tratados com nitisinona</b>							
<b>Estudo NTBC (N=250)</b>							
	<b>Número de pacientes</b>				<b>Probabilidade de não ocorrer CHC (intervalo de confiança de 95%)</b>		
	no início	Após 2 anos	Após 4 anos	Após 6 anos	2 anos	4 anos	6 anos
Todos os pacientes	250	155	86	15	98% (95; 100)	94% (90; 98)	91% (81; 100)
Idade no início ≤ 24 meses	193	114	61	8	99% (98; 100)	99% (97; 100)	99% (94; 100)
Idade no início > 24 meses	57	41	25	8	92% (84; 100)	82% (70; 95)	75% (56; 95)

Numa pesquisa a nível internacional realizada em pacientes com HT-1, em tratamento apenas com restrição alimentar, verificou-se que foi diagnosticado CHC em 18% de todos os pacientes com 2 anos de idade ou mais.

Foi realizado um estudo para avaliar a farmacocinética, a eficácia e a segurança da administração uma vez por dia em comparação com a administração duas vezes por dia em 19 pacientes com HT-1. Não se observaram diferenças clinicamente relevantes nos eventos adversos ou em outras avaliações de segurança entre a administração uma vez por dia e a administração duas vezes por dia. Nenhum dos pacientes teve níveis detectáveis de succinilacetona (SA) no fim do período de tratamento realizado uma vez por dia. O estudo indica que a administração uma vez por dia é segura e eficaz em todos os grupos etários de pacientes. Contudo, os dados em pacientes com um peso corporal <20 kg são limitados.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros produtos para as vias digestivas e metabolismo. Produtos diversos do trato alimentar e metabolismo, código ATC: A16A X04.

### **Mecanismo de ação**

O defeito bioquímico da tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT1) consiste numa deficiência da fumarilacetoacetato hidrolase (FAH), que é a enzima final da via catabólica da tirosina.

A nitisinona é um inibidor competitivo da 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenase (HPPD), uma enzima que precede a FAH na via catabólica da tirosina. Ao inibir o catabolismo normal da tirosina em pacientes com HT-1, a nitisinona impede o acúmulo dos intermediários tóxicos maleicoacetoacetato e fumarilacetoacetato.

Em pacientes com HT-1, esses produtos intermediários são convertidos nos metabólitos tóxicos succinilacetona e succinilacetoacetato, os quais são responsáveis pela toxicidade hepática e renal observada. A succinilacetona inibe a via de síntese das porfirinas, levando ao acúmulo de 5-aminolevulinato, neurotoxina responsável pelas crises porfíricas características do HT-1.

### **Dados de farmacodinâmica em pacientes com HT-1**

O tratamento com nitisinona produz um metabolismo normalizado das porfirinas com uma atividade normal da porfobilogênio-sintase eritrocitária e normalização do 5-aminolevulinato urinário, uma diminuição da excreção urinária da succinilacetona, um aumento da concentração plasmática da tirosina e um aumento da excreção urinária de ácidos fenólicos.

Os dados disponíveis obtidos num estudo clínico indicam que, em mais de 90% dos pacientes, o nível urinário de succinilacetona normalizou durante a primeira semana de tratamento. A succinilacetona não deve ser detectada na urina ou no plasma quando a dose de nitisinona é corretamente ajustada.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

#### **Pacientes com HT-1**

Estudos formais de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação com a nitisinona não foram realizados. Em 10 voluntários saudáveis do sexo masculino, após a administração de uma dose única de nitisinona em cápsulas (1 mg/kg do peso corporal), a meia vida da nitisinona no plasma foi de 54 horas (num intervalo entre 39 e 86 horas). Realizou-se a análise farmacocinética populacional num grupo de 207 pacientes com HT-1. A depuração e a meia vida foram determinadas como sendo respetivamente de 0,0956 l/kg do peso corporal/dia e de 52,1 horas. Estudos *in vitro* que utilizaram microsomas de fígado humano e enzimas P450 expressos por cDNA demonstraram um metabolismo mediado pelo CYP 3A4 limitado.

## **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

A amamentação é contraindicada em mulheres que recebem nitisinona (ver item 5. “Advertências e Precauções”).

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Monitorização dos níveis plasmáticos de tirosina**

Recomenda-se que seja realizado um exame oftalmológico com uma lâmpada de fenda antes do início do tratamento com nitisinona e depois regularmente pelo menos uma vez por ano. Um paciente que apresentar perturbações visuais durante o tratamento com nitisinona deve ser examinado imediatamente por um oftalmologista. A adesão do paciente à dieta restritiva deve ser verificada e a concentração plasmática de tirosina determinada. Uma maior restrição de tirosina e fenilalanina deve ser implementada se o nível plasmático de tirosina for superior a 500 µmol/l. Não é recomendável diminuir a concentração plasmática de tirosina reduzindo ou interrompendo o tratamento com a nitisinona, visto que, o próprio defeito metabólico poderá causar uma piora no quadro clínico do paciente.

### **Monitorização hepática**

A função hepática deve ser avaliada regularmente através de exames de função e imagem hepática, incluindo os níveis séricos de alfa-fetoproteína e imagens do fígado, conforme necessário. Aumentos na concentração sérica de

alfa-fetoproteína podem ser um sinal de tratamento inadequado. Pacientes com aumento de alfa-fetoproteína ou sinais de nódulos no fígado devem sempre ter as funções hepáticas avaliadas para a detecção de malignidade hepática.

### **Hematológico**

Leucopenia e trombocitopenia foram observadas durante o tratamento com nitisinona. As contagens de plaquetas e leucócitos devem ser monitorizadas regularmente durante a terapia com NITIKABS®.

Recomenda-se que o paciente visite o profissional de saúde a cada 6 meses, caso algum evento adverso seja identificado, o intervalo de consultas deve ser reduzido.

### **Gravidez:**

O NITIKABS® deve ser usado na gravidez apenas quando os benefícios do tratamento continuado forem considerados superiores aos riscos. Não existem estudos com nitisinona em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. (Ver item “Dados de segurança pré-clínicos”) O risco potencial para o ser humano é desconhecido.

### **Categoria C de risco na gravidez**

### **Lactantes:**

Devido ao potencial de reações adversas graves à nitisinona em lactantes, as mães medicadas com NITIKABS® não podem amamentar dado que não se pode excluir o risco para a criança ao ser amamentada. Não se sabe se a nitisinona é excretada no leite humano. Estudos em animais demonstraram que a nitisinona está presente no leite de camundongos fêmeas, devido aos achados de toxicidade ocular e menor peso corporal observados em filhotes de camundongos recém-nascidos em amamentação. (Ver em: “Dados de segurança pré-clínicos”).

**O uso deste medicamento no período da lactação é contraindicado pelo risco de reações adversas ao lactente. Caso não exista uma alternativa de tratamento, o aleitamento materno ou a doação de leite humano, deverão ser interrompidos.**

### **Fertilidade**

Não existem dados sobre a nitisinona afetar a fertilidade.

### **Neurológico**

Foram observados em pacientes com HT-1 tratados com nitisinona diferentes graus de incapacidade intelectual e atraso no desenvolvimento. Não há comprovação que os casos observados resultam da doença em si, do tratamento com nitisinona ou de outros fatores. Para os pacientes que estiverem em tratamento com nitisinona e exibirem uma alteração neurológica, deve ser realizada uma avaliação laboratorial e clínica, incluindo o monitoramento dos níveis plasmático de tirosina.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Os efeitos de NITIKABS® sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Reações adversas que envolvem os olhos podem afetar a visão. Caso a visão seja afetada, o paciente não deve conduzir ou utilizar máquinas até a melhora dos sintomas.

**Idosos (≥ 65 anos de idade):** Os estudos clínicos da nitisinona não incluíram indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos.

**População pediátrica (<18 anos de idade):** Os estudos clínicos da nitisinona foram realizados em pacientes com HT-1 com idades entre 0 - 21 anos de idade.

O tratamento com NITIKABS® deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de pacientes com HT-1.

### **Dados de segurança pré-clínicos**

A nitisinona demonstrou possuir uma toxicidade embriofetal em camundongos e coelhos em doses clinicamente relevantes. No coelho, a nitisinona induziu um aumento de malformações relacionado com a dose (hérnia umbilical e gastrosquise) a partir de uma dose 2,5 vezes superior à dose humana máxima recomendada (2mg/kg/dia).

Um estudo do desenvolvimento pré e pós-natal em camundongos revelou uma diminuição significativa da sobrevivência e do crescimento das crias durante o período de desmame em níveis de dose 125 e 25 vezes mais altos, respectivamente, em comparação com a dose humana máxima recomendada, com um efeito tendencialmente negativo na sobrevivência das crias a partir da dose de 5mg/kg/dia. Em ratos, a exposição através do leite resultou numa diminuição do peso médio das crias e em lesões da córnea.

Não se observou atividade mutagênica, embora tenha sido observada uma atividade clastogênica fraca nos estudos *in vitro*. Não houve qualquer evidência de genotoxicidade *in vivo* (ensaio do micronúcleo de rato e ensaio da síntese de DNA não programado de fígado de camundongo). A nitisinona não revelou potencial carcinogênico num estudo de carcinogenicidade de 26 semanas em camundongos transgênicos (TgrasH2).

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais de interação com outros medicamentos.

A nitisinona é metabolizada *in vitro* pela enzima CYP3A4 podendo, portanto, ser necessário efetuar ajustes posológicos quando a nitisinona é coadministrada com inibidores (ex.: cetoconazol) ou com indutores (ex.: rifampicina) desta enzima.

Com base em estudos *in vitro*, não é de esperar que a nitisinona iniba o metabolismo mediado pelas enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4.

Não foram realizados estudos formais de interações com alimentos com NITIKABS®. Contudo, a nitisinona foi coadministrada com alimentos durante a produção dos dados de eficácia e segurança. Portanto, recomenda-se que se o tratamento com NITIKABS® for iniciado com alimentos, deve-se manter essa prática como rotina.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NITIKABS® cápsulas duras 2mg: cápsula de gelatina branca, opaca, medindo aproximadamente 15,7mm de comprimento, gravada na cor preta com a palavra “nitisinone” e 2mg. O conteúdo da cápsula é um pó branco á esbranquiçado.

NITIKABS® cápsulas duras 5mg: cápsula de gelatina branca, opaca, medindo aproximadamente 15,7mm de comprimento, gravada na cor preta com a palavra “nitisinone” e 5mg. O conteúdo da cápsula é um pó branco á esbranquiçado.

NITIKABS® cápsulas duras 10mg: cápsula de gelatina branca, opaca, medindo aproximadamente 15,7mm de comprimento, gravada na cor preta com a palavra “nitisinone” e 10mg. O conteúdo da cápsula é um pó branco á esbranquiçado.

NITIKABS® cápsulas duras 20mg: cápsula de gelatina branca, opaca, medindo aproximadamente 15,7mm de comprimento, gravada na cor preta com a palavra “nitisinone” e 20mg. O conteúdo da cápsula é um pó branco á esbranquiçado.

As cápsulas estão acondicionadas em frascos de plástico. Cada frasco contém 60 cápsulas. Cada embalagem contém um frasco.

**Este medicamento deve ser conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições 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**

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Posologia

O tratamento de todos os genótipos da doença deve ser iniciado o mais precocemente possível para aumentar a sobrevivência global e evitar complicações como insuficiência hepática, lesão hepática e doença renal. Como adjuvante do tratamento com nitisinona, é necessária uma dieta com restrição de fenilalanina e tirosina que deve ser controlada pela monitorização dos aminoácidos plasmáticos.

A dose diária inicial recomendada na população pediátrica e adulta é de 1 mg/kg do peso corporal para administração por via oral. A dose de nitisinona deve ser ajustada em função de cada indivíduo. Recomenda-se administrar a dose uma vez por dia. Contudo, devido aos dados limitados em pacientes com peso corporal <20 kg, recomenda-se dividir a dose diária total em duas administrações diárias nesta população de pacientes, com intervalos de 12 horas.

O tratamento deve ser continuado durante o tempo definido pelo médico.

### Ajuste de dose

Durante a monitorização regular, é apropriado seguir a succinilacetona urinária, os valores da função hepática e os níveis da alfa-fetoproteína. Se a succinilacetona urinária ainda for detetada um mês após o início do tratamento com nitisinona, a dose de nitisinona deve ser aumentada para 1,5 mg/kg do peso corporal/dia. Pode ser necessária uma dose de 2 mg/kg do peso corporal/dia com base na avaliação de todos os parâmetros bioquímicos. Esta dose deve ser considerada como a dose máxima para todos os pacientes.

Se a resposta bioquímica for satisfatória, a dose só deve ser ajustada em função do aumento do peso corporal.

No entanto, durante o início do tratamento e nos casos da administração ser alterada de duas vezes ao dia para uma vez ao dia ou de uma piora do quadro do paciente, adicionalmente aos testes descritos acima pode ser necessário efetuar um controle mais rigoroso de todos os parâmetros bioquímicos disponíveis (isto é, succinilacetona plasmática, 5-aminolevulinato (ALA) urinária e a atividade da porfobilinogênio (PBG)-sintase eritrocitária).

### Populações especiais

Não há nenhuma recomendação de dose específica para idosos ou pacientes com insuficiência renal ou hepática.

### População pediátrica

A recomendação de dose em mg/kg do peso corporal é a mesma para pacientes pediátricos e adultos. Contudo, devido aos dados limitados em pacientes com peso corporal inferior a 20 kg, recomenda-se dividir a dose diária total em duas administrações diárias nesta população de pacientes.

### Modo de administração

Recomenda-se a administração da cápsula inteira de NITIKABS® com um copo de água. Porém, caso o paciente tenha dificuldade em deglutir medicamentos, a cápsula poderá ser aberta e o conteúdo suspenso numa pequena quantidade de água ou na fórmula alimentar imediatamente antes da ingestão.

Recomenda-se manter a administração do NITIKABS® com alimentos, caso o tratamento tenha sido iniciado dessa forma.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança

Pelo seu mecanismo de ação, a nitisinona aumenta os níveis de tirosina em todos os pacientes tratados. As reações adversas relacionadas com os olhos, tais como conjuntivite, opacidade da córnea, ceratite, fotofobia e dor ocular, relacionadas com níveis elevados de tirosina são, portanto, comuns. Outras reações adversas comuns incluem leucopenia, trombocitopenia e granulocitopenia. A dermatite esfoliativa é incomum.

### Lista de reações adversas

As reações adversas indicadas abaixo segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e frequência absoluta baseiam-se em dados de um ensaio clínico e na utilização após a introdução no mercado. A frequência é definida como:

Muito comum ( $\geq 1/10$ );

Comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ );

Incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )

Rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ),

Muito rara ( $< 1/10.000$ )

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Comum	Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia
	Incomum	Leucocitose
Afeções oculares	Comum	Conjuntivite, opacidade da córnea, ceratite, fotofobia e dor ocular
	Incomum	Blefarite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Incomum	Dermatite esfoliativa, rash eritematoso, prurido
Exames complementares de diagnóstico	Muito comum	Níveis elevados de tirosina

### Descrição de reações adversas selecionadas

O tratamento com nitisinona origina níveis elevados de tirosina. Níveis elevados de tirosina foram associados a reações adversas relacionadas aos olhos, tais como opacidades corneanas e lesões hiperqueratóticas. A restrição de tirosina e fenilalanina na dieta deve limitar a toxicidade associada a este tipo de tirosinemia com a diminuição dos níveis de tirosina.

Em estudos clínicos, a granulocitopenia foi apenas incomumente grave ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) e não esteve associada a infecções. As reações adversas que afetam as “Doenças do sangue e do sistema linfático”, de acordo com as classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA, diminuíram durante o tratamento contínuo com nitisinona.

### População pediátrica

O perfil de segurança baseia-se principalmente na população pediátrica visto que o tratamento com nitisinona deve ser iniciado assim que for estabelecido o diagnóstico de tirosinemia hereditária do tipo 1 (HT-1). A partir do estudo clínico e dos dados após a introdução no mercado não existem indicações de que o perfil de segurança seja diferente nos vários subgrupos da população pediátrica ou que sejam diferentes do perfil de segurança de pacientes adultos.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação risco-benefício do medicamento.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**Esse medicamento foi registrado por meio de um procedimento especial, conforme previsão da Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, considerando a raridade da doença para qual**



**está indicado e a condição séria debilitante que esta representa. Dados complementares e provas adicionais ainda serão submetidos à Anvisa, após a concessão do registro do medicamento. A revisão desses novos dados pela Anvisa poderá implicar a alteração das informações descritas nesta bula ou mesmo a alteração do status do registro do medicamento.**

#### 10. SUPERDOSE

A ingestão acidental de nitisinona por indivíduos em dietas normais sem restrição de tirosina e fenilalanina produz níveis elevados de tirosina no organismo.

Níveis elevados de tirosina foram associados a toxicidade ocular, cutânea e do sistema nervoso. A restrição da tirosina e da fenilalanina na dieta deve limitar a toxicidade associada a este tipo de tirosinemia.

Não estão disponíveis informações sobre um tratamento específico de sobredosagem.

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

#### III. DIZERES LEGAIS

Registro M.S. – 1.7536.0002

Farmacêutica Responsável: Dra. Débora Macedo Jorge Silveira CRF-SP nº 43957

##### Fabricado por:

MENDELKABS INC.  
4601 Rue Tonnancour  
Saint-Hubert, Quebec, Canada

##### Registrado, Importado e Distribuído por:

PHARMEDIC PHARMACEUTICALS, IMPORTAÇÃO, EXPORTAÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, COMÉRCIO E REPRESENTAÇÕES LTDA.  
Alameda Terracota, 185, sala 727 CEP: 09531-190 São Caetano do Sul – SP  
CNPJ 07.453.785/0003-69

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC – Serviço de Atendimento ao Consumidor



e-mail: [sacdm@pharmedic.com.br](mailto:sacdm@pharmedic.com.br)  
[www.pharmedic.com.br](http://www.pharmedic.com.br)



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/12/2021.

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° expediente	Assunto	Data do expediente	N° expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/10/19		10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	07/10/19		10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	07/10/19	Não Aplicável	VP/VPS	Cápsulas duras de 2 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg. Frasco contendo 60 cápsulas duras.
30/12/2021	2534189218	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)			10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/12/2021	Alterado item III. Dizeres legais	VP/VPS	Cápsulas duras de 2 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg. Frasco contendo 60 cápsulas duras.