

**IMUNEN**  
**(azatioprina)**

**Comprimido revestido**  
**50mg**

**Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

**BULA PARA O PACIENTE**

## I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**IMUNEN**  
azatioprina

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.**

### APRESENTAÇÃO

Embalagens contendo 200 comprimidos revestidos de 50 mg.

### USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

**Cada comprimido revestido contém:**

azatioprina ..... 50 mg

excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido

Excipientes: lactose monoidratada, amido, amido pré-gelatinizado, crospovidona, estearato de magnésio, ácido esteárico, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, corante amarelo D&C laca nº10 e corante alumínio yellow D&C laca nº6.

## II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

**Imunen** pertence a um grupo de medicamentos chamados de imunossupressores. Esses medicamentos diminuem a força do sistema de proteção e defesa do organismo, o que é necessário quando o corpo se defende de agressores de forma excessiva, inadequada ou indesejável. Em outras palavras como imunossupressor, **IMUNEN** é indicado para ajudar o corpo a enfrentar algumas doenças denominadas autoimunes, nas quais o organismo reage contra si mesmo, passando a atacar e prejudicar os próprios órgãos.

Também é usado em caso de transplante de órgãos (por exemplo, rim, coração ou fígado), para evitar a rejeição do órgão transplantado.

Algumas das doenças autoimunes são:

- artrite reumatoide severa;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- dermatomiosite/polimiosite;
- hepatite autoimune crônica ativa;
- pênfigo vulgar;
- poliarterite nodosa;
- anemia hemolítica autoimune;
- púrpura trombocitopênica idiopática refratária crônica.

Seu médico optou por este medicamento para atender você e sua condição. **IMUNEN** pode ser usado isoladamente, como terapia única, mas é receitado com mais frequência em combinação com outros medicamentos.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A substância ativa de **Imunen** é a azatioprina, um derivado da mercaptopurina. Os mecanismos pelos quais essa substância age, reduzindo as reações de defesa do organismo e a força do sistema imunológico (de proteção), ainda não foram esclarecidos com precisão. O efeito terapêutico da azatioprina pode tornar-se evidente apenas após semanas ou meses de tratamento.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não é indicado para pacientes que têm sensibilidade conhecida à azatioprina (substância ativa) ou a qualquer outro componente do medicamento. É mais provável que os pacientes que apresentam sensibilidade à mercaptopurina manifestem sensibilidade também a azatioprina.

**Gravidez e lactação:** a azatioprina não deve ser administrada a pacientes grávidas ou que pretendam engravidar, a não ser que os benefícios avaliados pelo médico sejam maiores que os riscos para o feto. Como acontece com todos os medicamentos quimioterápicos, a mulher deve adotar medidas adequadas para evitar a gravidez durante o tratamento (dela ou do parceiro) com azatioprina.

A mercaptopurina, substância presente na fórmula deste medicamento, foi identificada no leite materno.

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

#### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Não tome este medicamento nos seguintes casos:

- se você for alérgico a azatioprina ou a qualquer outro componente deste medicamento;
- se você for alérgico a mercaptopurina, medicamento semelhante a azatioprina.

Informe seu médico ou farmacêutico antes de tomar **azatioprina**:

- se você está grávida ou amamentando;
- se você está planejando ter um bebê, discuta isso com seu médico;
- se você sofre de doença nos rins ou no fígado;
- se você foi vacinado recentemente ou está prestes a se vacinar. Se você faz tratamento com azatioprina, não é recomendado administrar vacina de organismo vivo (por exemplo, vacina contra gripe, vacina contra sarampo, vacina BCG, etc.) até que seja seguro fazê-lo pelo seu médico. Isso ocorre porque algumas vacinas podem causar infecção, se você as receber enquanto estiver administrando azatioprina;
- se você é portador de uma condição em que seu corpo produz muito pouco de uma substância química natural chamada tiopurina metiltransferase (TPMT);
- se você sofre da condição conhecida como síndrome de Lesch-Nyhan;
- se você alguma vez já teve catapora ou herpes-zóster;
- se você alguma vez já teve hepatite B (doença no fígado causado por vírus);
- se você faz uso de medicamentos de ação neuromuscular como tubocurarina ou succinilcolina.

Não deixe de conversar com seu médico antes de tomar qualquer vacina. A azatioprina pode afetar os efeitos da vacina ou a sua reação a ela.

Não quebre os comprimidos de azatioprina antes de tomá-los. Se você (ou a pessoa que cuida de você) tocar os comprimidos quebrados ou cobertos com pó, não deixe de lavar as mãos imediatamente. É importante que as pessoas que cuidam dos doentes fiquem cientes da necessidade de manusear com segurança este medicamento. Peça o conselho de seu médico ou farmacêutico.

Informe seu médico, imediatamente, se você apresentar diarreia, erupção cutânea pigmentada localizada (dermatite) e diminuição da sua memória, raciocínio ou outras habilidades de pensamento (demência), pois estes sintomas podem sugerir deficiência de vitamina B3 (deficiência de ácido nicotínico/Pelagra). Seu médico, provavelmente, irá prescrever suplementos vitamínicos (niacina/nicotinamida) para ajudá-lo a melhorar esta condição.

**Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e de operar máquinas:** Não existem dados disponíveis sobre o efeito de azatioprina na habilidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Verifique a forma como a azatioprina afeta você antes de executar essas atividades.

**Gravidez e lactação:** O médico não deve receitar a azatioprina se você estiver grávida ou pretender engravidar, a não ser que os benefícios avaliados por ele sejam maiores que os riscos para o feto. Assim como acontece com todos os medicamentos quimioterápicos, você deve adotar medidas adequadas para evitar a gravidez durante o tratamento (seu ou de seu parceiro) com azatioprina. Há relatos de nascimentos prematuros e de bebês que nasceram abaixo do peso normal depois que a mãe usou azatioprina, particularmente em combinação com corticosteroides. Há também relatos de abortos espontâneos após a exposição da mãe ou do pai a azatioprina.

A substância mercaptopurina foi identificada no leite de mães que recebiam tratamento com azatioprina.

Você precisa informar seu médico imediatamente se sentir coceira intensa e excessiva, mas sem erupção cutânea, durante sua gravidez, especialmente no segundo trimestre. Você também pode ter náuseas e perda de apetite junto com coceira, o que pode indicar uma condição chamada colestase na gravidez (condição que afeta o fígado). Seu médico pode pedir exames de sangue, enquanto você estiver tomando azatioprina e com base nos resultados desses exames, seu médico pode alterar sua dose de azatioprina ou interrompê-la completamente.

**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.**

Os pacientes que recebem tratamento com imunossuppressores, como azatioprina, correm risco maior de desenvolver linfomas não-Hodgkin e outras malignidades, principalmente câncer de pele (melanoma e não melanoma), sarcoma (Kaposi e não-Kaposi) e câncer de colo de útero. Como geralmente acontece com os pacientes que correm risco maior de desenvolver câncer de pele, recomenda-se evitar a exposição aos raios do sol e à radiação ultravioleta; portanto você deve vestir roupas que bloqueiem a luz solar e usar protetor solar com alto fator de proteção.

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

**Este medicamento contém LACTOSE.**

#### **Interações medicamentosas**

Informe seu médico, o mais rapidamente possível, caso você esteja sendo tratado com algum dos seguintes medicamentos:

- penicilamina (usada principalmente no tratamento da artrite reumatoide);
- inibidor ECA (usado principalmente no tratamento de pressão alta – hipertensão);
- captopril (usado principalmente no tratamento da pressão alta);
- cimetidina (usada no tratamento de úlceras do estômago e indigestão);
- indometacina (usada como analgésico e anti-inflamatório);
- medicamentos citostáticos (usado no tratamento de alguns tipos de câncer);
- cotrimoxazol (usado para tratar infecções);
- alopurinol, oxipurinol ou tiopurinol (usados principalmente no tratamento de gota);
- tubocurarina, succinilcolina (utilizadas durante a anestesia);
- furosemida (pode ser usada para reduzir o inchaço causado pelo excesso de líquido);
- anticoagulantes, como varfarina ou acenocumarol (usado para prevenir coágulos sanguíneos);
- mesalazina, olsalazina ou sulfasalazina (usadas principalmente para tratar a colite ulcerativa);
- ribavirina (usado para tratamento de hepatite viral);
- metotrexato (utilizado no tratamento de alguns tipos de câncer e de algumas doenças não malignas);
- infliximabe.

A atividade imunossupressora da azatioprina pode resultar em uma reação prejudicial a vacinas vivas. Dessa forma, você deve evitar esse tipo de vacina enquanto estiver em tratamento com azatioprina.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

#### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Este medicamento deve ser mantido na embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 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.**

#### **Características físicas e organolépticas**

Comprimido amarelo, biconvexo revestido.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

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

#### **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Modo de usar:** Uso exclusivamente oral.

É importante tomar o medicamento na hora certa. Você deve tomá-lo da maneira como seu médico ensinou. Engula o comprimido inteiro, não o quebre. A azatioprina deve ser administrada pelo menos 1 hora antes ou 3 horas após refeição ou ingestão de leite.

**Posologia:** A quantidade de azatioprina pode ser muito diferente para cada pessoa. A sua dose vai depender da condição que seu médico está tratando. O médico lhe dirá quanto tempo deve durar o seu tratamento. Não pare de usar o medicamento antes da hora recomendada. De tempos em tempos, enquanto você estiver tomando azatioprina, o médico vai solicitar um exame de sangue para verificar sua contagem de células sanguíneas e alterar a dose do medicamento se necessário.

#### **Adultos**

**Transplantes:** Conforme o regime imunossupressor adotado, seu médico pode recomendar uma dose de até 5 mg por quilo de peso corporal, por via oral, no primeiro dia.

A dose de manutenção pode variar entre 1 e 4 mg por quilo de peso corporal por dia, por via oral, e seu médico deve ajustá-la de acordo com suas necessidades clínicas e com a tolerância hematológica. As evidências disponíveis parecem indicar que o tratamento com azatioprina deve ser mantido indefinidamente, mesmo que sejam necessárias só doses baixas, devido ao risco de rejeição ao transplante.

**Outras indicações:** A dose inicial, geralmente, é de 1 a 3 mg por quilo de peso corporal por dia, e o médico deve ajustá-la dentro desses limites, conforme a reação clínica (que pode manifestar-se em semanas ou meses) e a tolerância hematológica.

Quando o resultado do tratamento se tornar evidente, o médico deve considerar a redução da dose de manutenção até o nível mais baixo possível para sustentar esse resultado. Se você não tiver nenhuma melhora em três meses, o médico deve considerar a suspensão do tratamento com azatioprina. A dose de manutenção necessária pode variar de menos de 1 a 3mg por quilo de peso corporal por dia, dependendo da sua condição clínica durante o tratamento da melhora dos sintomas e da tolerância hematológica.

#### **Crianças**

**Transplantes e outras indicações:** O médico deve seguir as mesmas dosagens indicadas para adultos.

**Idosos:** Não existem muitos dados sobre experiências clínicas com a administração de azatioprina a pacientes idosos. Embora os dados disponíveis não representem evidências de que a ocorrência de reações adversas entre os idosos seja maior do que entre os pacientes tratados com azatioprina, recomenda-se que as dosagens usadas sejam as menores possíveis dentro da faixa indicada.

O médico deve tomar cuidado especial ao monitorar a resposta hematológica (reações do sangue) e reduzir a dose de manutenção até o mínimo necessário para melhora dos sintomas.

**Pacientes com insuficiência renal e/ou hepática:** Para os pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, o médico deve manter as doses no limite mínimo da faixa recomendada.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

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

### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Se você se esquecer de uma dose de azatioprina, não tome comprimidos extras para compensar a dose ou as doses perdidas. Assim que se lembrar, tome o comprimido seguinte na hora habitual e continue o tratamento como antes. Fale com o médico o mais rapidamente possível sobre as doses que você se esqueceu de tomar.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.**

### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

**Reação muito comum** (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

**Reação comum** (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

**Reação incomum** (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

**Reação rara** (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

**Reação muito rara** (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)

**Desconhecido** (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Classe de Sistema Órgão (SOC)	Frequência	Reações adversas
Infecções e infestações	Muito comum	Infecções virais, fúngicas e bacterianas em pacientes transplantados recebendo azatioprina concomitante a outros imunossuppressores
	Incomum	Infecções virais, fúngicas e bacterianas em outras populações
	Muito raro	Relatos de JC vírus associado à leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) foi relatada após o uso de azatioprina em combinação com outros agentes imunossuppressores
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Rara	Neoplasias, incluindo distúrbios linfoproliferativos, câncer de pele (melanoma e não melanoma), sarcomas (de Kaposi e não-Kaposi), câncer de colo de útero <i>in situ</i> , leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica.
	Muito raro	Linfoma de células T hepatoesplênicas
Distúrbios dos sistemas hematológicos e linfático	Muito comum	Leucopenia, supressão da medula óssea
	Comum	Trombocitopenia
	Incomum	Anemia
	Raro	Agranulocitose, pancitopenia, anemia aplástica, anemia megaloblástica
Distúrbios do sistema imunitário	Incomum	Hipersensibilidade
	Muito raro	Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Muito raro	Pneumonite reversível
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Náusea
	Incomum	Pancreatite
	Muito raro	Colite, diverticulite e perfuração intestinal relatados na população transplantada, diarreia grave na população com doença inflamatória intestinal
Distúrbios hepatobiliares	Incomum	Colestase
	Raro	Lesão hepática com risco de vida
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raro	Alopecia
	Desconhecido	Dermatose neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet), reação de fotossensibilidade
Investigações	Incomum	Teste de função hepática anormal

#### Descrição das reações adversas selecionadas

#### **Infecções e infestações**

Os pacientes que receberam azatioprina isoladamente ou em combinação com outros imunossuppressores, particularmente corticosteroides, mostraram maior suscetibilidade a infecções virais, fúngicas e bacterianas, incluindo infecção grave ou atípica, e reativação com VZV, hepatite B e outros agentes infecciosos.

#### **Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)**

Os pacientes que recebem terapia imunossupressora, incluindo azatioprina, têm um risco aumentado de desenvolver distúrbios linfoproliferativos e outras neoplasias, notadamente cânceres de pele (melanoma e não-melanoma), sarcomas (de Kaposi e não-Kaposi) e câncer cervical uterino in situ. O aumento do risco parece estar relacionado ao grau e duração da imunossupressão. Tem sido relatado que a descontinuação da imunossupressão pode fornecer regressão parcial do distúrbio linfoproliferativo. Houve relatos raros de leucemia mieloide aguda e mielodisplasia (alguns associados a anormalidades cromossômicas).

#### **Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático**

A azatioprina pode estar associada a uma depressão relacionada à dose, geralmente reversível, da função da medula óssea, mais frequentemente expressa como leucopenia, mas também, às vezes, como anemia e trombocitopenia e raramente como agranulocitose, pancitopenia e anemia aplástica. Estes ocorrem particularmente em doentes predispostos a mielotoxicidade, tais como aqueles com deficiência de TPMT e insuficiência renal ou hepática, e em doentes que não reduzem a dose de azatioprina quando recebem terapêutica concomitante com alopurinol. Aumentos reversíveis relacionados à dose no volume corpuscular médio e no conteúdo de hemoglobina de hemácias ocorreram em associação com a terapia com azatioprina. Alterações megaloblásticas da medula óssea também foram observadas, mas anemia megaloblástica severa e hipoplasia eritroide são raras.

#### **Distúrbios do sistema imunitário**

Várias síndromes clínicas diferentes, que parecem ser manifestações idiossincráticas de hipersensibilidade, foram descritas ocasionalmente após a administração de comprimidos e injeção de azatioprina. As características clínicas incluem mal-estar geral, tontura, náusea, vômito, diarreia, febre, rigidez, exantema, erupção cutânea, vasculite, eritema nodoso, mialgia, artralgia, hipotensão, disfunção renal, disfunção hepática e colestase. Em muitos casos, a reexposição ao medicamento confirmou uma associação com azatioprina.

A retirada imediata da azatioprina e a instituição do suporte circulatório, quando apropriado, levaram à recuperação na maioria dos casos.

Outra patologia subjacente marcada contribuiu para as mortes muito raras relatadas. Após uma reação de hipersensibilidade aos comprimidos de azatioprina e injeção, a necessidade de administração continuada deve ser cuidadosamente considerada numa base individual.

#### **Distúrbios gastrointestinais**

Alguns pacientes sentem náusea quando recebem pela primeira vez azatioprina. Com a administração oral, a náusea parece aliviada pela administração dos comprimidos após as refeições. Contudo, a administração de comprimidos de azatioprina após as refeições pode reduzir a absorção oral, pelo que a monitorização da eficácia terapêutica deve ser considerada após a administração deste modo.

Complicações graves, incluindo colite, diverticulite e perfuração intestinal, foram descritas em receptores de transplantes recebendo terapia imunossupressora. No entanto, a etiologia não está claramente estabelecida e altas doses de corticosteroides podem estar implicadas. Diarreia grave, recorrente na reexposição, foi relatada em pacientes tratados com azatioprina para doença inflamatória intestinal.

A possibilidade de exacerbação dos sintomas pode estar relacionada com a droga deve ser considerada no tratamento de tais pacientes.

A pancreatite foi relatada em uma pequena porcentagem de pacientes em terapia com azatioprina, particularmente em pacientes com transplante renal e aqueles diagnosticados como tendo doença inflamatória intestinal. Existem dificuldades em relacionar a pancreatite com a administração de um fármaco em particular, embora a reexposição tenha confirmado uma associação com a azatioprina em certas ocasiões.

#### **Distúrbios hepatobiliares**

Colestase e deterioração da função hepática têm sido ocasionalmente relatadas em associação à terapia com azatioprina e geralmente são reversíveis com a retirada da terapia. Isto pode estar associado a sintomas de uma reação de hipersensibilidade.

Danos hepáticos raros, mas potencialmente fatais, associados à administração crônica de azatioprina foram descritos principalmente em pacientes transplantados. Os achados histológicos incluem dilatação sinusoidal, peliose hepática, doença veno-oclusiva e hiperplasia nodular regenerativa. Em alguns casos, a retirada da azatioprina resultou em uma melhora temporária ou permanente na histologia e nos sintomas do fígado.

### **Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos**

A perda de cabelo tem sido descrita em várias ocasiões em pacientes que receberam azatioprina e outros agentes imunossupressores. Em muitos casos, a condição desapareceu espontaneamente, apesar da continuação da terapia. A relação entre a alopecia e o tratamento com azatioprina é incerta.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

### **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?**

Os principais sinais de superdosagem de azatioprina são infecções sem causa aparente, úlceras na garganta, contusão e sangramento. Houve o relato de um paciente que ingeriu dose única de 7,5 g de azatioprina. Os efeitos tóxicos imediatos foram náuseas, vômitos e diarreia, seguidos de diminuição moderada das células de defesa do sangue e de anormalidades moderadas da função do fígado. A recuperação ocorreu sem problemas.

A lavagem do estômago, seguida de monitoramento pelo médico, inclusive do sangue, é necessária para permitir o rápido tratamento de qualquer reação adversa provocada por superdosagem.

Se você tomar acidentalmente muitos comprimidos deste medicamento, informe seu médico ou farmacêutico ou entre em contato, quanto antes, com o serviço de emergência do hospital mais próximo.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

### **III- DIZERES LEGAIS**

**Reg. MS N° 1.0298.0090**

**Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP n° 10.446**

**CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira –SP

CNPJ 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

**SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**



**R\_0090\_03**



**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas Itens alterados para adequação à Bula Padrão de Imuran (Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 12/05/2023	VP/VPS	50 MG X 200
05/09/2022	4652024/22-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Itens alterados para adequação à Bula Padrão de Imuran (Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 30/06/2022	VP	50 MG X 200
01/02/2022	0406851/22-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	50 MG X 200
23/05/2019	0460064/19-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Bula do Paciente: 1. Para que este medicamento é indicado? (adequação linguística) 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	50 MG X 200

05/09/2016	2251690/16-5	10756 – SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-	-	-	-	I- Identificação do medicamento	VP	50 MG X 200
04/02/2015	0104945/15-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Imuran (Aspen), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 26/06/2014.	VP	50 MG X 200