

CONIMS - Consórcio Intermunicipal de Saúde

Nº de Processo

099/2018

Setor: licitação

Modalidade: Pregão Eletrônico nº 033/2018.

Objeto: Formação de registro de preços para aquisição parcelada de medicamentos - Farmácia Básica ~~A~~ e Psicotrópicos.

Emissão em ___/___/___

Conclusão em ___/___/___

Observações:

44 VOLUME XLIV

PROCOLO Nº _____

DIA _____

HORA _____

ASSINATURA _____



BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 **CNPJ:** 04.071.245/0001-60 **012800**
Número de Ordem do Livro: 28
Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
UNIVERSIDADE FED. DO RIO GRANDE - FURG	R\$ 33.270,50	R\$ 0,00
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA / HUSM	R\$ 0,00	R\$ 0,00
PROVISÃO PARA DEVEDORES DUVIDOSOS	R\$ (334.028,10)	R\$ 0,00
DEVEDORES DUVIDOSOS	R\$ (334.028,10)	R\$ 0,00
OUTROS CRÉDITOS	R\$ 1.141.691,28	R\$ 230.158,25
IMPOSTOS A RECUPERAR	R\$ 666.349,28	R\$ 57.120,35
COFINS A COMPENSAR	R\$ 2.315,68	R\$ 0,00
COFINS A RECUPERAR	R\$ 3.375,78	R\$ 9.374,46
CONTRIBUIÇÃO SOCIAL A COMPENSAR	R\$ 17.047,62	R\$ 7.251,02
CSLL RECOLHIDA POR ESTIMATIVA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ICMS A RECUPERAR	R\$ 572.059,24	R\$ 30.082,79
ICMS ANTECIPADO	R\$ 57.518,24	R\$ 1.260,26
IMPOSTO DE RENDA A COMPENSAR	R\$ 6.751,55	R\$ 6.982,51
IR RETIDO EM DEPOSITO TRABALHISTA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
IR RETIDO NA FONTE	R\$ 0,00	R\$ 0,00
IR RETIDO NA FONTE S/ APLICAÇÕES FINANCEIRAS	R\$ 0,00	R\$ 0,00
IRPJ RECOLHIDO POR ESTIMATIVA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
IRPJ SALDO NEGATIVO 2014	R\$ 648,10	R\$ 101,34
PIS A COMPENSAR	R\$ 5.229,39	R\$ 0,00
PIS A RECUPERAR	R\$ 1.403,68	R\$ 2.067,97
RETENÇÕES ARRECATAS - LEI 10.833 / LEI KANDIR	R\$ 12.153,96	R\$ 12.153,96
COFINS RETIDA NA FONTE	R\$ 9.989,57	R\$ 9.989,57
CSLL RETIDA NA FONTE	R\$ 0,00	R\$ 0,00
PIS RETIDO NA FONTE	R\$ 2.164,39	R\$ 2.164,39
TÍTULOS E CONTAS A RECEBER	R\$ 292.829,01	R\$ 2.640,00
ADRIANE BERAU DA COSTA	R\$ 0,00	R\$ 2.100,00
BRUNA DA SILVEIRA VICARI	R\$ 0,00	R\$ 150,00
EDETEC INDÚSTRIA ALIMENTÍCIA S/A	R\$ 292.829,01	R\$ 0,00
ELESSANDRA DUTRA	R\$ 0,00	R\$ 350,00
MARCO ANTONIO DA SILVA BUENO	R\$ 0,00	R\$ 0,00

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

Página 16 de 27

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Cadeas CAJ 3870-4
R. Paraíba 2200 - Jd. Santa Helena - Curitiba - PR - CEP: 81250-000 - Tel: (41) 334-9888 - Fax: (41) 334-9888

Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 6º a 7º, 10º, 11º e 12º da Lei Federal 8.933/1994 e Art. 9º Inc. XII da Lei Estadual 9.721/2008 válidas e presentes em todo o território do Estado do Paraná, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste etc. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 35272305161452300393-18; Data: 23/05/2018 15:20:55

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C - AGY37870-MSUJ
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valter de Miranda Cavalari
Tribunal Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60 **012801**
 Número de Ordem do Livro: 28
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017
 Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
NICOLLE SILVEIRA VICARI	R\$ 0,00	R\$ 0,00
RAFAEL DE SOUZA PRESTES	R\$ 0,00	R\$ 0,00
RCC DISTRIBUIDORA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
RUDIMAR MACHADO	R\$ 0,00	R\$ 0,00
SAMUEL DA SILVA GOMES	R\$ 0,00	R\$ 40,00
ADIANTAMENTOS	R\$ 170.359,03	R\$ 158.243,94
ADIANTAMENTOS 13.SALÁRIO	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ADIANTAMENTOS A FORNECEDORES	R\$ 132.914,19	R\$ 137.719,16
ADIANTAMENTOS DE FÉRIAS	R\$ 27.119,45	R\$ 13.401,81
ADIANTAMENTOS DE SALÁRIOS	R\$ 17,85	R\$ 0,00
ADIANTAMENTOS PARA VIAGENS - FABIANA PEREIRA DA CONCEIÇÃO	R\$ 5.999,15	R\$ 3.325,99
ADIANTAMENTOS PARA VIAGENS - IVAN BADIN JUNIOR	R\$ 0,00	R\$ 500,00
ADIANTAMENTOS PARA VIAGENS - JOAO DE ARRUDA PASTANA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ADIANTAMENTOS PARA VIAGENS - JOSIANE FERRARI	R\$ 0,00	R\$ 1.000,00
ADIANTAMENTOS PARA VIAGENS - MAX WILLIAN DE SOUZA	R\$ 1.131,07	R\$ 2.296,98
ADIANTAMENTOS PARA VIAGENS - RENATA CHESLAK	R\$ 1.087,37	R\$ 0,00
OUTROS ADIANTAMENTOS	R\$ 2.089,95	R\$ 0,00
ESTOQUES	R\$ 1.310.437,80	R\$ 1.112.281,63
ESTOQUES DE MERCADORIAS	R\$ 1.310.437,80	R\$ 1.112.281,63
ESTOQUES DE MERCADORIAS	R\$ 1.310.437,80	R\$ 1.112.281,63
MERCADORIAS PARA REVENDA	R\$ 1.310.437,80	R\$ 1.112.281,63
DESPESAS DIFERIDAS	R\$ 30.105,62	R\$ 39.942,32
DESPESAS PAGAS ANTECIPADAMENTE	R\$ 30.105,62	R\$ 39.942,32
DESPESAS PAGAS ANTECIPADAMENTE	R\$ 30.105,62	R\$ 39.942,32
IPTU A APROPRIAR	R\$ 490,87	R\$ 1.156,10
IPVA	R\$ 726,67	R\$ 674,71
JUROS A APROPRIAR	R\$ 26.510,95	R\$ 33.637,53
SEGUROS A APROPRIAR	R\$ 2.377,13	R\$ 4.473,98
ATIVO NÃO CIRCULANTE	R\$ 663.899,20	R\$ 1.202.292,41
REALIZÁVEL A LONGO PRAZO	R\$ 104.265,65	R\$ 410.000,56
VALORES A RECEBER	R\$ 104.265,65	R\$ 410.000,56

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

Página 17 de 27

(Handwritten signatures and initials)



BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60 012802
 Número de Ordem do Livro: 28
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017
 Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
DEPÓSITOS JUDICIÁIS	R\$ 104.265,65	R\$ 117.171,55
DEPÓSITOS TRABALHISTAS	R\$ 104.265,65	R\$ 117.171,55
TÍTULOS A RECEBER A LONGO PRAZO	R\$ 0,00	R\$ 292.829,01
EDETEC INDÚSTRIA ALIMENTÍCIA S/A	R\$ 0,00	R\$ 292.829,01
IMOBILIZADO	R\$ 557.217,61	R\$ 788.158,88
IMOBILIZADO	R\$ 557.217,61	R\$ 788.158,88
BENS IMÓVEIS	R\$ 397.770,69	R\$ 592.621,70
BENFEITORIAS	R\$ 396.324,89	R\$ 591.175,90
QBRAS EM ANDAMENTO	R\$ 1.445,80	R\$ 1.445,80
BENS MÓVEIS	R\$ 674.645,44	R\$ 721.458,04
EQUIPAMENTOS DE COMUNICAÇÃO	R\$ 0,00	R\$ 3.959,00
EQUIPAMENTOS PARA INFORMÁTICA	R\$ 173.783,21	R\$ 191.051,60
INSTALAÇÕES	R\$ 36.140,36	R\$ 36.140,36
MÁQUINAS-APARELHOS E EQUIPAMENTOS	R\$ 145.250,59	R\$ 153.969,59
MÓVEIS E UTENSÍLIOS	R\$ 49.038,97	R\$ 41.831,79
VEÍCULOS	R\$ 270.432,31	R\$ 294.505,70
(-) DEPRECIACÃO ACUMULADA	R\$ (515.198,52)	R\$ (558.068,07)
(-) DEPR. BENFEITORIAS	R\$ (164.084,43)	R\$ (169.048,20)
(-) DEPR. EQUIP. DE COMUNICAÇÃO	R\$ 0,00	R\$ (210,04)
(-) DEPR. EQUIP. INFORMÁTICA	R\$ (144.915,73)	R\$ (149.233,55)
(-) DEPR. INSTALAÇÕES	R\$ (36.140,36)	R\$ (36.140,36)
(-) DEPR. MÁQ. APARELHOS E EQUIPAMENTOS	R\$ (66.010,39)	R\$ (67.806,35)
(-) DEPR. MÓVEIS E UTENSÍLIOS	R\$ (26.203,35)	R\$ (20.147,00)
(-) DEPR. VEÍCULOS	R\$ (77.844,26)	R\$ (115.482,57)
CONSÓRCIOS EM ANDAMENTO	R\$ 0,00	R\$ 32.147,21
CONSORCIO BANCO DO BRASIL CONTRATO 1.886.570	R\$ 0,00	R\$ 2.739,50
CONSORCIO BANCO DO BRASIL CONTRATO 1.886.576	R\$ 0,00	R\$ 2.739,50
CONSORCIO BANCO DO BRASIL CONTRATO 1.886.580	R\$ 0,00	R\$ 2.739,50
CONSÓRCIO BANRISUL CONTRATO 00157224	R\$ 0,00	R\$ 6.437,46
CONSÓRCIO BANRISUL CONTRATO 00157231	R\$ 0,00	R\$ 6.437,46
CONSÓRCIO BANRISUL CONTRATO 00157232	R\$ 0,00	R\$ 6.437,46

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

Página 18 de 27



BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60. 012803
 Número de Ordem do Livro: 28
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017
 Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
CONSÓRCIO BANRISUL CONTRATO 00157236	R\$ 0,00	R\$ 4.616,33
INTANGÍVEL	R\$ 2.415,94	R\$ 4.132,97
INTANGÍVEL	R\$ 20.036,88	R\$ 21.957,88
BENS INTANGÍVEIS	R\$ 20.036,88	R\$ 21.957,88
SOFTWARES	R\$ 20.036,88	R\$ 21.957,88
(-) AMORTIZAÇÕES ACUMULADAS	R\$ (17.620,94)	R\$ (17.824,91)
(-) AMORTIZAÇÕES ACUMULADAS	R\$ (17.620,94)	R\$ (17.824,91)
(-) AMORTIZAÇÃO DE SOFTWARES	R\$ (17.620,94)	R\$ (17.824,91)
PASSIVO	R\$ 16.093.592,89	R\$ 19.814.972,94
PASSIVO CIRCULANTE	R\$ 6.693.614,53	R\$ 8.130.728,59
PASSIVO CIRCULANTE	R\$ 6.693.614,53	R\$ 8.130.728,59
FORNECEDORES	R\$ 6.058.869,70	R\$ 7.419.989,21
FORNECEDORES	R\$ 6.058.869,70	R\$ 7.419.989,21
A G BATISTA - ME	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ABT COMERCIAL ELETRICA LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ACARTOCENTER CONSTRUCAO A SECO LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ACERMED IMPIV. E DIST DE PROD MEDICO HÓS	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ALIATTI TURISMO LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA	R\$ 145.902,11	R\$ 266.537,60
ANB FARMA LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ANDRE INACIO DOS SANTOS - ME	R\$ 0,00	R\$ 0,00
AQUARELA TINTAS LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ARTFIX IND E COM DE FITAS LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ATIVA COMERCIALHOSPITALAR LDTA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ATIVA MEDICINA E SEGURANCA DO TRABALHO L	R\$ 0,00	R\$ 0,00
AUTOMATECH SISTEMAS AUTOMACAO LTDA	R\$ 2.005,57	R\$ 0,00
AUVERGNE PROD ALIM LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
BAYER S/A	R\$ 21.358,90	R\$ 607.996,53
BCLV COMERCIO DE VEICULOS S/A	R\$ 0,00	R\$ 0,00
BIONEXO DO BRASIL S/A	R\$ 0,00	R\$ 0,00
BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUIMICA E	R\$ 970,95	R\$ 0,00

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

Página 19 de 27

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 66.370-0
R. Pádua de Sá Pereira, 114 - Bairro São José - Jussara - CEP 56400-05 - Av. Governador Aguiar, 10 - CEP 56400-000 - Jussara - PE

Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V do Art. 41 e 52 da Lei Federal 8.931/1994 e Art. 6º inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autêntico e presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 35272305181452300393-21; Data: 23/05/2018 15:20:55

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGY37867-WFY5
Valor Total do Ato: R\$ 4,23
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60 . 012804
 Número de Ordem do Livro: 28
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017
 Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
BRASPRESS TRANSPORTES URGENTES LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
BRASPRESS TRANSPORTES URGENTES LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
BRASPRESS TRANSPORTES URGENTES LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
BRASPRESS TRANSPORTES URGENTES LTDA	R\$ 88,54	R\$ 186,26
CARGO EXPRESS TRANSPORTES LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CARGO SERVICE DEPOSITOS LTDA	R\$ 38.356,83	R\$ 2.385,00
CARTONAGEM NERGEL LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CASA DAS FECHADURAS SUL LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CASSOL MATERIAIS DE CONSTRUCAO LTDA	R\$ 0,00	R\$ 54,26
CEMEAR COMERCIO E REPR LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
GEMEAR DISTRIBUIDORA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CENTRO AUTOMOTIVO SUL LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CG PROFISSIONAIS EM RH S/S LTDA - ME	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CHIESI FARMACEUTICA LTDA	R\$ 293.421,40	R\$ 999.311,45
CL BRASIL S.A	R\$ 0,00	R\$ 2.242,50
CLINICA DE VACINAÇÃO MULTI VACINAS S/S	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CM HOSPITALAR LTDA	R\$ 0,00	R\$ 540,00
CM HOSPITALAR LTDA	R\$ 0,00	R\$ 240,00
COLISEU JOALHERIA E OTICA LTDA	R\$ 0,00	R\$ 65,00
CONSORCIO NACIONAL DE LICITACAO HQZ LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
DELL COMPUTADORES DO BRASIL	R\$ 0,00	R\$ 0,00
DELL COMPUTADORES DO BRASIL LTDA	R\$ 10.155,86	R\$ 10.017,98
DESCRIPTORIO COM. DE MOVEIS E SERV. LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
DHL EXPRESS (BRASIL) LTDA	R\$ 0,00	R\$ 77,41
DIESEL ENERGIA MANUTENCAO DE EQUIP LTDA	R\$ 650,00	R\$ 0,00
DINALOG LOGISTICA E TRANSPORTES LTDA	R\$ 4.561,42	R\$ 42,21
DIPONTO COM DE RELOGIOS LTDA	R\$ 91,00	R\$ 0,00
DIPROHLCOML.IMP.EXP.LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
DISTRIB. DE MEDICAMENTOS ANB FARMA LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
DIVA CRISTINA DA FONSECA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
E FIOREZE - EPP	R\$ 580,00	R\$ 0,00

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

Página 20 de 27

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS - OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.970-0
 Rua: Prudente de Albuquerque, 116 - São José do Rio Preto - SP - 13020-300 - Fone: (13) 3324.1000 Fax: (13) 3324.1001

Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.931/1994 e Art. 6º inc. XII da Lei Estadual 8.724/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 35272305181452300393-22; Data: 23/05/2018 15:20:55

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGY37866-JZAT
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23
 Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

Bel. Vêlber de Miranda Cavalcanti
 Titular

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.

Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017

CNPJ: 04.071.245/0001-60

012805

Número de Ordem do Livro: 28

Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
ECUSTOMIZE CONSULTORIA EM SOFTWARE LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
EUROFARMA LABORATORIOS S.A.	R\$ 1.519.055,54	R\$ 2.791.531,72
EXPRESSO SAO MIGUEL LTDA - MTZ	R\$ 0,00	R\$ 0,00
FARMA VISION DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
FCA FIAT CHRYSLER AUTOMOVEIS BRASIL LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
FERRAGEM LASER	R\$ 0,00	R\$ 0,00
FERRAMENTAS GERAIS COM E IMP DE FER E MAQ LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
FRIGELAR COMERCIO E INDUSTRIA LTDA	R\$ 0,00	R\$ 506,00
G KRAUNISKI GOMES	R\$ 0,00	R\$ 0,00
GABRIEL PORTINHO DE CARVALHO	R\$ 0,00	R\$ 0,00
GENESIO A. MENDES CIA LTDA	R\$ 0,00	R\$ 330,70
GLAXOSMITHKLINE BRASIL PROD CONSUMO E SAUDE LTDA	R\$ 0,00	R\$ 12.170,58
GROSSER, NOGUEIRA & CIA. LTDA - EPP	R\$ 479,00	R\$ 0,00
GUAIBACAR VEICULOS E PECAS LTDA	R\$ 0,00	R\$ 307,32
HEALTH LOGÍSTICA HOSPITALAR SA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
HITEC INFORMATICA LTDA	R\$ 130,00	R\$ 0,00
IMOBILIARIA COMERLATO LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
INDUSTINTAS SERVICE REVESTIMENTOS LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
INFOJOBS BRASIL ATIVIDADES DE INTERNET L	R\$ 0,00	R\$ 0,00
INGRAM MICRO INFORMATICA LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
INTERCONTINENTAL POA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
IRENE BERAU DA COSTA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ISMAEL BATISTA MARTINS	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ITAMAR BIAVATTI	R\$ 0,00	R\$ 0,00
JADLOG LOGISTICA LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
JCM INFORMATICA LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
JOAPE CLIMATIZACAO INDUSTRIAL LTDA	R\$ 0,00	R\$ 3.080,00
KAIEME - DE KIM KRUG	R\$ 0,00	R\$ 0,00
KALLENA INDUSTRIA E COMERCIO DE MOVEIS E EQUIPAMENTOS LTDA -	R\$ 0,00	R\$ 0,00
KALUNGA COM E IND GRAFICA LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
KASA DO MEDICAMENTO LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

Página 21 de 27

[Handwritten signatures and initials]



BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA. : 012806
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60
 Número de Ordem do Livro: 28
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017
 Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
L V F BORGES DE CRISTO SERRALHERIA	R\$ 0,00	R\$ 1.000,00
LABORATORIO QUIMICO FARMACEUTICO BERGAMO	R\$ 758.039,94	R\$ 315.835,44
LABORATORIOS FERRING LTDA - FILIAL	R\$ 0,00	R\$ 0,00
LB - GESTÃO EMPRESARIAL EIRELI EPP	R\$ 0,00	R\$ 0,00
LEV & MONTE IND COM E SERV P MOVEIS LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
LICITASYS CONSULTORIA & ASSESSORIA EMPRESARIAL LTDA.	R\$ 0,00	R\$ 0,00
LIDER CERTIFICADOS DIGITAIS LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
LOJAS COLOMBO S/A	R\$ 0,00	R\$ 0,00
MADELEI PROD MOV DECORACAO LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
MARCELO MARRONÉ TRANSPORTES LTDA	R\$ 0,00	R\$ 2.198,13
MARCENARIA TRENTIN E SACHETTO LTDA - ME	R\$ 0,00	R\$ 0,00
MAURICIO PEREIRA - ME	R\$ 0,00	R\$ 0,00
MCW PRODUTOS MEDICOS E HOSPITALARES LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
MEDILAR IMP. E DIST. PROD. MEDICO HOSP.	R\$ 296,40	R\$ 3.168,00
MOMENTA FARMACEUTICA LTDA	R\$ 113.275,67	R\$ 68.951,40
MP - COM DE MATERIAIS HOSPITALARES LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
MR COM. INST. E MONT. DE SIST. ALARMES L	R\$ 328,23	R\$ 0,00
MVX COMERCIO ELETRONICO LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
MYLAN BRASIL DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENT	R\$ 0,00	R\$ 0,00
NBK SERVICE COM DE CADEIRAS LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
NESTLE BRASIL LTDA	R\$ 0,00	R\$ 576,43
NESTLE BRASIL LTDA.	R\$ 0,00	R\$ 173.449,34
NESTLE BRASIL LTDA.	R\$ 1.701.406,09	R\$ 347.152,09
NL INFORMATICA LTDA	R\$ 13.917,01	R\$ 24.993,05
NOTE SUL SERVICOS DE INFORMATICA LTDA - ME	R\$ 0,00	R\$ 0,00
NOVARTIS BIOCIENCIAS SA	R\$ 7.831,24	R\$ 0,00
O T S TRANSPORTES - LTDA - ME	R\$ 0,00	R\$ 0,00
O T S TRANSPORTES LTDA ME	R\$ 0,00	R\$ 624,78
ORACLE DO BRASIL SISTEMAS LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
PAIM TECNOLOGIA E SEGURANCA LTDA.ME	R\$ 333,00	R\$ 0,00
PIPE ATACADISTA LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

Página 22 de 27

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 66.270-8
 Rua: Rua Manoel de Barros, 110 - Centro - São Carlos - SP - CEP: 13506-900 - Fone: (19) 3344-1111 - Fax: (19) 3344-2222

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 4.205/1994 e Art. 6º Inc. XII da Lei Estadual 9.721/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 35272305181452300393-24; Data: 23/05/2018 15:20:55

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGY37864-19UH
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valber de Almeida Cavalcanti
 Titular

Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA. **012807**

Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60

Número de Ordem do Livro: 28

Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
PLANALTO ENCOMENDAS LTDA	R\$ 946,05	R\$ 0,00
PLENOBRAS DISTRIBUIDORA ELETRICA E HIDRAULICA	R\$ 0,00	R\$ 1.473,72
PLUGADOR INFORMATICA E ELETRONICOS - EPP	R\$ 1.401,39	R\$ 0,00
PONTAMED FARMACEUTICA LTDA	R\$ 3.131,80	R\$ 0,00
PORTO ALEGRE - EXPRESSO SAO MIGUEL LTDA	R\$ 609,37	R\$ 8.089,02
PORTO MATERIAIS DE ESCRITORIO LTDA - EPP	R\$ 0,00	R\$ 0,00
PRIVALIA COMPLETA EMBU	R\$ 0,00	R\$ 77,31
PRO HEALTH DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS	R\$ 12.500,00	R\$ 0,00
QLOJA COMERCIAL LTDA ME	R\$ 287,94	R\$ 0,00
RALLY CENTRO AUTOMOTIVO	R\$ 0,00	R\$ 0,00
RANBAXY FARMACEUTICA LTDA	R\$ 0,00	R\$ 20.508,34
RCC DISTR. DE MED. CORR E PROD MED HOSP	R\$ 0,00	R\$ 0,00
REDE MACACOS HIDRAULICOS LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
RUDIMAR MACHADO DA ROCHA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
SAO LEOPOLDO - EXPRESSO SAO MIGUEL LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
SARANDI - EXPRESSO SAO MIGUEL LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
SCHMIDT CURVELO ADVOGADOS ASSOCIADOS	R\$ 1.970,00	R\$ 0,00
SELBETTI GESTÃO DE DOCUMENTOS SA	R\$ 774,77	R\$ 0,00
SERASA S-A	R\$ 0,00	R\$ 0,00
SERVOPA S/A COME IND.	R\$ 388,00	R\$ 0,00
SHIRE FARMACEUTICA BRASIL LTDA	R\$ 790,79	R\$ 0,00
SIEGMANN ADVOGADOS	R\$ 0,00	R\$ 0,00
SUN FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
SUPERPLAC PRODUTOS PARA MOVEIS LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
TEVA FARMACEUTICA LTDA (ITAPEVI)	R\$ 395.310,78	R\$ 288.722,84
TNT MERCURIO CARGAS E ENCOMENDAS EXPRESS	R\$ 116,38	R\$ 0,00
TOTVS SA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
TRANSPORTADORA AMERICANA LTDA	R\$ 95,98	R\$ 0,00
TRANSPORTADORA PLIMOR LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
TRANSPORTADORA PLIMOR LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
TRANSPORTADORA PLIMOR LTDA	R\$ 0,00	R\$ 2.629,65

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

Página 23 de 27

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
 E TABELIONATO DE NOTAS - Código CFE 870-9
 R. Pólopo, nº 100 - Jd. Santa Helena - São Paulo - SP - CEP: 05508-000 - Tel: (11) 5541-1041 - Fax: (11) 5541-1042

Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 6º a 7º inc. V 8º, 9º, 10º e 11º e 52º da Lei Federal 8.934/1994 e Art. 6º inc. XII
 da Lei Estadual 8.724/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel
 do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 35272305161452300393-25; Data: 23/05/2018 15:20:55

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGY37863-58YN
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valber dos Anjos Cavalcanti
 Titular

Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA. 012808

Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60

Número de Ordem do Livro: 28

Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
TRANSPORTE TRANSLOVATO LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
TRS GESTAO E TECNOLOGIA S/A	R\$ 0,00	R\$ 0,00
TUBOTECH SERVICOS DE INSTALACOES HIDRAULICAS LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
TUMELERO MATERIAIS DE CONSTRUÇÃO S/A	R\$ 0,00	R\$ 0,00
UNICONTROL CONTROLE DE PRAGAS	R\$ 0,00	R\$ 0,00
UNIMAX ZELADORIA EIRELI	R\$ 184,00	R\$ 0,00
VIA VAREJO S/A	R\$ 0,00	R\$ 478,79
VIKSUL TELECOMUNICACOES COMERCIO E SERVI	R\$ 0,00	R\$ 0,00
VIOPEX TRANSPORTES LTDA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
VITOR HUGO TEIXEIRA DE FREITAS - EPP	R\$ 0,00	R\$ 0,00
VITOR REFRIGERACAO LTDA - EPP	R\$ 2.046,66	R\$ 0,00
VOX COM DE AUTOMOVEIS LTDA	R\$ 0,00	R\$ 1.164,00
VOX COM DE AUTOMOVEIS LTDA	R\$ 509,14	R\$ 0,00
WERBRAN DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LT	R\$ 0,00	R\$ 0,00
WIDEPHARMA INTEGRATIVE CARE DIST MAT CIR	R\$ 1.875,00	R\$ 0,00
ZAMBON LAB.FARMACEUTICOS LTDA ZAMBON LAB	R\$ 943.259,76	R\$ 1.452.192,74
ZODIAC PINDAMONHANGABA	R\$ 59.437,19	R\$ 9.081,62
FINANCIAMENTOS E EMPRÉSTIMOS	R\$ 6.114,40	R\$ 29.816,16
FINANCIAMENTOS	R\$ 6.114,40	R\$ 29.816,16
BANCO BRADESCO - LEASING 64256044-00	R\$ 6.114,40	R\$ 0,00
FINANCIAMENTO VIA PORTO FIAT MATRIZ POA	R\$ 0,00	R\$ 29.816,16
BANCOS CONTA DEVEDORA	R\$ 0,00	R\$ 0,00
BRADESCO S/A	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CAIXA ECONÓMICA FEDERAL	R\$ 0,00	R\$ 0,00
OBRIG.SOCIAIS-TRABALHISTAS E TRIBUTÁRIAS	R\$ 389.617,18	R\$ 460.546,82
OBRIGAÇÕES SOCIAIS A RECOLHER	R\$ 46.287,31	R\$ 35.226,32
CONTRIBUIÇÃO ASSISTENCIAL A RECOLHER	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CONTRIBUIÇÃO SINDICAL A RECOLHER	R\$ 0,00	R\$ 0,00
FGTS A RECOLHER	R\$ 8.671,62	R\$ 8.144,70
INSS A RECOLHER	R\$ 37.615,69	R\$ 27.081,62
OBRIGAÇÕES TRABALHISTAS A PAGAR	R\$ 0,00	R\$ 0,00

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

Página 24 de 27

(Handwritten signatures and initials)



BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA. 012809
Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60
Número de Ordem do Livro: 28
Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
PRÓ-LABORE A PAGAR	R\$ 0,00	R\$ 0,00
RESCISÕES A PAGAR	R\$ 0,00	R\$ 0,00
SALÁRIOS A PAGAR	R\$ 0,00	R\$ 0,00
OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS A RECOLHER	R\$ 209.567,66	R\$ 287.669,90
COFINS A RECOLHER	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ICMS A RECOLHER	R\$ 64.736,25	R\$ 108.831,29
ICMS A RECOLHER (PARTILHA)	R\$ 49.443,04	R\$ 97.441,66
IRRF A RECOLHER S/ ASSALARIADOS	R\$ 15.404,55	R\$ 6.112,06
IRRF A RECOLHER S/SERV.PREST.PJ	R\$ 2.054,70	R\$ 2.647,10
IRRF A RECOLHER S/TRAB S/VINC. EMPREGATÍ	R\$ 22.566,96	R\$ 22.566,96
IRRF S/ ALUGUEL	R\$ 1.114,00	R\$ 0,00
ISSQN SUBST.TRIBUTÁRIA A RECOLHER	R\$ 0,00	R\$ 0,00
PIS A RECOLHER	R\$ 0,00	R\$ 0,00
PROVISÃO PARA CONTRIBUIÇÃO SOCIAL	R\$ 9.323,38	R\$ 7.853,12
PROVISÃO PARA IMPOSTO DE RENDA	R\$ 38.216,88	R\$ 34.922,52
RETENÇÕES LEI 10.833 A PAGAR	R\$ 6.707,90	R\$ 7.295,19
PROVISÕES TRABALHISTAS	R\$ 133.762,21	R\$ 137.650,60
PROVISÃO DE 13º SALÁRIO E ENCARGOS	R\$ 0,00	R\$ 0,00
PROVISÃO DE FÉRIAS E ENCARGOS	R\$ 133.762,21	R\$ 137.650,60
CONTAS A PAGAR	R\$ 95.963,47	R\$ 57.839,29
CONTAS A PAGAR	R\$ 95.963,47	R\$ 57.839,29
ALUGUEIS A PAGAR	R\$ 0,00	R\$ 11.413,59
BANCO VOLKSWAGEN DO BRASIL	R\$ 95.963,47	R\$ 42.155,70
CARTÃO EMPRESARIAL BB - BRUNA S VICARI (97.961.260)	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CARTÃO EMPRESARIAL BB - BRUNA S VICARI (98.333.408)	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CARTÃO EMPRESARIAL BB - CELSO LUIS VICARI (0883)	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CARTÃO EMPRESARIAL BB - FABIANA P CONCEIÇÃO	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CARTÃO EMPRESARIAL BB - IVAN BADIN JUNIOR (105.443.973)	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CARTÃO EMPRESARIAL BB - LEANDRO L BUCHHOLZ (4082)	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CARTÃO EMPRESARIAL BB - MAX W DE SOUZA	R\$ 0,00	R\$ 0,00

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

Página 25 de 27

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS - OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
 E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 02.370-0
 De acordo com os artigos 1º, 9º e 7º, inc. V, 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.932/1994 e Art. 6º, inc. XII
 da Lei Estadual 8.724/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel
 do documento apresentado, e emitindo neste ato, o seguinte Atestado: 20016
Cód. Autenticação: 35272305181452300393-27; Data: 23/05/2018 15:20:55
 Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGY37861-VSTC;
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23
 Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA. 012810
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60
 Número de Ordem do Livro: 28
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017
 Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
CARTÃO EMPRESARIAL BB - NICOLLE S VICARI (92.833.122)	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CARTÃO EMPRESARIAL BB - RENATA C. SANTOS (99.123.949)	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CARTÃO EMPRESARIAL BB - VALTER L Z FILHO (7901)	R\$ 0,00	R\$ 0,00
HONORÁRIOS A PAGAR	R\$ 0,00	R\$ 0,00
IPTU A PAGAR	R\$ 0,00	R\$ 0,00
IPVA A PAGAR	R\$ 0,00	R\$ 0,00
LUCROS DISTRIBUÍDOS A PAGAR CLAUDIONEI DOS SANTOS MELO	R\$ 0,00	R\$ 3.313,74
SEGUROS A PAGAR	R\$ 0,00	R\$ 956,26
OUTRAS OBRIGAÇÕES	R\$ 5.124,66	R\$ 24.611,99
ADIANTAMENTO DE TERCEIROS	R\$ 5.124,66	R\$ 24.611,99
ADIANTAMENTO DE CLIENTES	R\$ 22,03	R\$ 0,00
OUTROS ADIANTAMENTOS	R\$ 5.102,63	R\$ 24.611,99
PARCELAMENTO DE IMPOSTOS	R\$ 137.925,12	R\$ 137.925,12
PARCELAMENTO DE IMPOSTOS FEDERAIS	R\$ 137.925,12	R\$ 137.925,12
LEI 11.941/2009 A PAGAR (CÓD. RECEITA 1279)	R\$ 45.458,64	R\$ 45.458,64
LEI 12.996/2014 A PAGAR (CÓD. RECEITA 4750)	R\$ 92.466,48	R\$ 92.466,48
PARCELAMENTOS DE IMPOSTOS ESTADUAIS	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ICMS PARCELAMENTO	R\$ 0,00	R\$ 0,00
PASSIVO NÃO CIRCULANTE	R\$ 337.623,66	R\$ 251.876,82
EXIGÍVEL A LONGO PRAZO	R\$ 337.623,66	R\$ 251.876,82
EMPRÉSTIMOS E FINANCIAMENTOS	R\$ 0,00	R\$ 52.178,28
FINANCIAMENTOS	R\$ 0,00	R\$ 52.178,28
FINANCIAMENTO VIA PORTO FIAT MATRIZ POA	R\$ 0,00	R\$ 52.178,28
OUTRAS OBRIGAÇÕES	R\$ 337.623,66	R\$ 199.698,54
IMPOSTOS PARCELADOS	R\$ 337.623,66	R\$ 199.698,54
LEI 11.941/2009 A PAGAR (CÓD. RECEITA 1279)	R\$ 83.340,84	R\$ 37.882,20
LEI 12.996/2014 A PAGAR (CÓD. RECEITA 4750)	R\$ 254.282,82	R\$ 161.816,34
PATRIMÔNIO LÍQUIDO	R\$ 9.062.354,70	R\$ 11.432.367,53
PATRIMÔNIO LÍQUIDO	R\$ 900.000,00	R\$ 900.000,00
CAPITAL SOCIAL	R\$ 900.000,00	R\$ 900.000,00
CAPITAL SOCIAL	R\$ 900.000,00	R\$ 900.000,00

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

Página 26 de 27

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS - OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código: 014.5510-0
 Rua Presidente Dutra, 100 - Bairro: Centro - CEP: 01000-000 - São Paulo, SP - Tel: (11) 3041-1111 - Fax: (11) 3041-1111

Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V do Art. 6º da Lei Federal 8.933/1994 e Art. 6º inc. XII da Lei Estadual 8.724/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.
 Cód. Autenticação: 35272305181452300393-28; Data: 23/05/2018 15:20:55

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: ACY37860-S540
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23
 Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

Bal. Valter de Miranda Cavalcanti
 Titular

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA. 012811
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60
 Número de Ordem do Livro: 28
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017
 Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
CAPITAL SOCIAL	R\$ 900.000,00	R\$ 900.000,00
RESERVAS DE LUCROS	R\$ 8.162.354,70	R\$ 10.532.367,53
RESERVAS DE LUCROS	R\$ 8.162.354,70	R\$ 10.532.367,53
RESERVAS DE LUCROS	R\$ 8.162.354,70	R\$ 10.532.367,53
RESERVA PARA EXPANSÃO	R\$ 3.000.000,00	R\$ 3.000.000,00
RESERVAS DE LUCROS	R\$ 5.162.354,70	R\$ 7.532.367,53
LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS	R\$ 0,00	R\$ 0,00
LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS	R\$ 0,00	R\$ 0,00
LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS	R\$ 0,00	R\$ 0,00
(-) AJUSTES DEVEDORES DE EXERCÍCIOS ANTERIORES	R\$ 0,00	R\$ 0,00
AJUSTES CREDORES DE EXERCÍCIOS ANTERIORES	R\$ 0,00	R\$ 0,00
ENCERRAMENTO DO EXERCÍCIO	R\$ 0,00	R\$ 0,00
LUCROS ACUMULADOS	R\$ 0,00	R\$ 0,00
LUCROS DISTRIB. BRUNA SILVEIRA VICARI	R\$ 0,00	R\$ 0,00
LUCROS DISTRIB. CLAUDIONEI DOS SANTOS MELO	R\$ 0,00	R\$ 0,00
LUCROS DISTRIB. NICOLLE SILVEIRA VICARI	R\$ 0,00	R\$ 0,00

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

(Handwritten signatures and initials)



DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60 **012812**
 Número de Ordem do Livro: 28
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Valor da última DRE	Valor
Receita Líquida	R\$ 49.396.783,57	R\$ 55.498.929,02
* VENDAS DE MERCADORIAS	R\$ 49.396.783,57	R\$ 55.498.929,02
(-) Deduções	R\$ (4.827.708,47)	R\$ (5.306.842,92)
(-) DEVOLUÇÕES DE VENDAS	R\$ (538.416,50)	R\$ (357.853,41)
(-) COFINS S/ DEV. VENDA	R\$ 261,36	R\$ 39,65
(-) ICMS S/ DEV. VENDA	R\$ 30.111,65	R\$ 20.043,38
(-) PIS S/ DEV. VENDA	R\$ 56,74	R\$ 8,61
(-) COFINS	R\$ (562.824,14)	R\$ (439.387,33)
COFINS CREDITADO	R\$ 0,00	R\$ 2.043,07
(-) ICMS S/ VENDA	R\$ (2.887.798,08)	R\$ (3.058.933,50)
(-) ICMS SUBS. TRIBUTÁRIA	R\$ (746.907,43)	R\$ (1.377.853,64)
(-) PIS	R\$ (122.192,07)	R\$ (95.393,31)
PIS CREDITADO	R\$ 0,00	R\$ 443,56
(-) Custos das Mercadorias Vendidas	R\$ (35.789.626,12)	R\$ (42.221.061,92)
(-) CUSTOS DAS MERCADORIAS VENDIDAS	R\$ (35.789.626,12)	R\$ (42.221.061,92)
Lucro Bruto	R\$ 8.779.448,98	R\$ 7.971.024,18
(-) Despesas (Receitas) Operacionais	R\$ (4.383.920,95)	R\$ (4.339.394,86)
(-) Despesas Administrativas	R\$ (3.533.461,64)	R\$ (3.628.651,79)
* (-) DESPESAS COM PESSOAL	R\$ (1.697.011,72)	R\$ (1.591.292,02)
(-) DESPESAS COM OCUPAÇÃO	R\$ (160.462,59)	R\$ (227.548,67)
(-) DESPESAS COM UTILIDADES	R\$ (120.541,10)	R\$ (122.348,47)
(-) DESPESAS COM HONORÁRIOS	R\$ (1.086.979,33)	R\$ (1.326.952,12)
(-) DESPESAS GERAIS	R\$ (437.191,36)	R\$ (287.780,29)
(-) DESPESAS C/IMPOSTOS E TAXAS	R\$ (31.275,54)	R\$ (72.730,22)
(-) Despesas com Vendas	R\$ (850.459,31)	R\$ (710.743,07)
(-) DESPESAS C/PROMOÇÃO E DIVULGAÇÃO	R\$ (850.459,31)	R\$ (710.743,07)
Outras Receitas (Despesas) Operacionais Líquidas	R\$ 0,00	R\$ 146.535,29
OUTRAS RECEITAS	R\$ 0,00	R\$ 146.535,29
(-) OUTRAS DESPESAS OPERACIONAIS	R\$ (221,40)	R\$ (424.209,87)
OUTRAS RECEITAS	R\$ 0,00	R\$ 41.617,76
(-) OUTRAS DESPESAS	R\$ (12.596,22)	R\$ (3.619,86)
Resultado Operacional Antes Resultado Financeiro	R\$ 4.382.710,41	R\$ 3.391.952,64
Receitas Financeiras	R\$ 166.680,24	R\$ 67.311,16
RECEITAS FINANCEIRAS	R\$ 166.680,24	R\$ 67.311,16

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

Página 1 de 2

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 66.970-0
R. Paraíba, 100 - Fone: (51) 3091.2200 - CEP: 91130-000 - Porto Alegre, RS, Brasil

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V do Art. 41 e 52 da Lei Federal 8.933/1994 e Art. 5º inc. XII da Lei Estadual 8.724/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 35272305181452300393-30; Data: 23/05/2018 15:20:55

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGY37858-FEXO;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valberdo Miranda Cavalcanti
Titular Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS
E HOSPITALARES LTDA.
Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60 **012813**
Número de Ordem do Livro: 28
Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Demonstração da filial: Balanço Patrimonial e Demonstração do Resultado do Exercício

Descrição	Valor da última DRE	Valor
(-) Despesas Financeiras	R\$ (298.746,58)	R\$ (162.587,40)
(-) DESPESAS FINANCEIRAS	R\$ (298.746,58)	R\$ (162.587,40)
(-) Resultado Antes do IRPJ e da CSLL	R\$ (1.427.766,93)	R\$ (1.100.605,37)
(-) Contribuição Social	R\$ (384.291,25)	R\$ (297.689,66)
(-) CONTRIBUIÇÃO SOCIAL	R\$ (384.291,25)	R\$ (297.689,66)
(-) Imposto de Renda	R\$ (1.043.475,68)	R\$ (802.915,71)
(-) IMPOSTO DE RENDA	R\$ (1.043.475,68)	R\$ (802.915,71)
LUCRO LÍQUIDO DO EXERCÍCIO	R\$ 2.822.877,14	R\$ 2.196.071,03

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

Página 2 de 2

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS - 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS FÍSICAS E JURÍDICAS - E ATRIBUIÇÃO DE NOTAS - CORREIO CAJ 8310-4

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 1º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10º, 11º e 12º da Lei Federal 8.934/1994 e Art. 1º, II, do Decreto nº 22.720/2004, autenticamos a presente intimação digitalizada, reproduzida fielmente do documento escaneado e conferido nesse ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 35272305181452300393-31; Data: 23/05/2017 15:20:55

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGY37857-DUKZ.

Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Confira os dados de ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

DEMONSTRAÇÃO DAS MUTAÇÕES DO PATRIMÔNIO LÍQUIDO

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNP 04.071.245/0001-60 Número de Ordem do Livro: 28
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Historico	Código de Aglutinação das Contas de Patrimônio Líquido	CAPITAL A INTEGRALIZAR (R\$)	RESERVA PARA EXPANSÃO (R\$)	LUCROS DISTRIB. CLAUDIANEI DOS SANTOS MELO (R\$)	Total (R\$)
Saldo Inicial em 01.01.2017		900.000,00	8.162.354,70	0,00	9.062.354,70
Constituição de Reservas			2.370.012,83	(-2.370.012,83)	0,00
Resultado do Exercício				2.196.071,03	2.196.071,03
Lucros/Dividendos Distribuídos				(-331.374,16)	(-331.374,16)
Retificações de Exercícios Anteriores				505.315,96	505.315,96
Saldo Final em 31.12.2017		900.000,00	10.532.367,53	0,00	11.432.367,53

(Handwritten signatures and marks)



LICIMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
CNPJ: 04.071.245/0001-60
NIRE: 43.204.510.266

012815

Notas explicativas às demonstrações financeiras para o exercício findo em 31 de dezembro de 2017 e 2016.
(Valores expressos em reais).

1. CONTEXTO OPERACIONAL

A empresa é uma sociedade limitada, com sede em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, constituída em 22 de setembro de 2000 e tem por objeto: Vender, comprar, distribuir, por conta própria e de terceiros, produtos farmacêuticos, correlatos, químicos e hospitalares para a medicina e odontologia, materiais, instrumentos, aparelhos e dispositivos médicos hospitalares, inclusive de proteção individual (EPI); venda de produtos de saneamento e cosméticos.

2. PRINCIPAIS DIRETRIZES CONTÁBEIS

(a) Apresentação das Demonstrações Contábeis

As demonstrações contábeis foram elaboradas e estão apresentadas de acordo com as práticas contábeis adotadas no Brasil, com base nas disposições contidas na Lei das Sociedades por Ações, as quais abrangem a legislação societária e os Pronunciamentos, as Orientações e as Interpretações emitidas pelo Comitê de Pronunciamentos Contábeis.

A administração concluiu que as demonstrações contábeis apresentam, de forma apropriada, a posição financeira e patrimonial, o desempenho e o fluxo de caixa da entidade;

(b) Imobilizado

Está demonstrado ao custo de aquisição, deduzido da depreciação acumulada. A depreciação é calculada pelo método linear de acordo com a vida útil estimada dos bens.

Os Itens do imobilizado são revistos anualmente para se identificar evidências de perdas não recuperáveis, ou ainda, sempre que eventos ou alterações nas circunstâncias indicarem que o valor contábil pode não ser recuperável. Não foi reconhecido em 31 de dezembro de 2017 provisão para perda, visto que não há evidência de eventos de perda de valor recuperável.

(c) Direitos e Obrigações

Os direitos são apresentados ao valor de custo ou de realização, incluindo, quando aplicável, os rendimentos e as variações monetárias e cambiais auferidos. As obrigações são demonstradas por valores conhecidos ou calculáveis, acrescidos, quando aplicável, dos correspondentes encargos e das variações monetárias e cambiais auferidos.

(d) Imposto de renda e contribuição social

O imposto de renda e a contribuição social são calculados e sempre que devidos provisionados mensalmente com base no Lucro Real.

(e) Apuração do resultado

As receitas estão demonstradas obedecendo ao regime de competência, despesas pelo regime de competência.



LICIMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
CNPJ: 04.071.245/0001-60
NIRE: 43.204.510.266

012816
[assinatura]

(f) Ativos e passivos contingentes
Conforme as práticas contábeis para registro e divulgação de ativos e passivos contingentes, a empresa não possui expectativas de ganhos ou perdas, desta forma não constitui provisão para contingências.

(g) Eventos Subsequentes
Não há eventos subsequentes à data do Balanço a serem citados nesta nota.

(i) Ônus reais e garantias sobre os ativos
Não há nenhum tipo de ônus real constituído sobre os ativos da empresa, e também não existe nenhum tipo de ativo dado como garantia a terceiros.

3. DISPONIBILIDADES

Compõem as disponibilidades o caixa que está representado pelo saldo dos recursos disponíveis em moeda corrente nacional na data de seu fechamento, pelos valores mantidos em contas correntes junto às instituições financeiras que a empresa possui relacionamento, e pelos valores mantidos em aplicações financeiras cujo resgate das operações pode ser feitos imediatamente.

DISPONIBILIDADES	2017	2016
CAIXA	3.439,88	7.598,58
BANCOS CONTA MOVIMENTO	51.628,70	13.473,37
BANRISUL C/C 06.852763.0-6	11,87	52,43
BRADESCO S/A	1,00	1.371,50
CAIXA ECONOMICA FEDERAL	-	-
CAIXA ECONOMICA FEDERAL C/C 106-6	51.615,85	12.049,44
HSBC	-	-
BANCOS CONTA APLICAÇÃO	7.680.544,47	2.291.939,65
BANCO DO BRASIL S/A. - 111300-3 (CP CORP 400MIL)	1.717.561,08	-
BANCO DO BRASIL S/A. - 111300-3 (CURTO PRAZO 200)	3.177.242,61	1.208.287,09
BANRISUL CDB 06-852763.0-6	71.348,97	1.083.652,56
BANRISUL CDB 06-852763.0-6	2.710.131,45	-
BRADESCO FIC DE FI	4.260,36	-
TOTAL	7.735.613,05	2.313.011,60

4. CLIENTES

O saldo dessa conta corresponde ao valor a receber da empresa junto a seus credores. A contabilização é feita através do débito da conta clientes no momento da venda e do crédito no momento dos recebimentos, o saldo da conta em 31 de dezembro de 2017 é de R\$ 9.494.685,26 e em 31 de dezembro de 2016 de R\$ 10.968.475,49. O prazo médio de recebimento está entre 60 a 90 dias, mas há títulos com vencimentos em até 120 dias.

[assinaturas]



LICIMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
CNPJ: 04.071.245/0001-60
NIRE: 43.204.510.266

012817

5. PROVISÃO PARA DEVEDORES DUVIDOSOS

O saldo deste grupo está composto por provisão para devedores duvidosos, cujos títulos em relacionamento apresentam atrasos superiores a 180 dias. Apresentando saldo em 31 de dezembro de 2017 de R\$ 0,0 e em 31 de dezembro de 2016 R\$ 334.028,10.

6. IMPOSTOS A RECUPERAR

Composto pelo valor a recuperar de impostos federais e estaduais, totalizando o saldo conforme discriminado abaixo.

IMPOSTOS A RECUPERAR	2017	2016
COFINS A RECUPERAR	9.374,46	15.681,03
CSLL A RECUPERAR	7.251,02	17.047,62
IRPJ A RECUPERAR	6.982,51	7.399,65
PIS A RECUPERAR	2.067,97	8.797,46
ICMS A RECUPERAR	30.082,79	572.059,24
ICMS ANTECIPADO	1.260,26	57.518,24
TOTAL	57.019,01	678.503,24

7. ADIANTAMENTOS

Este saldo está composto pelos valores pagos antecipadamente aos fornecedores, adiantamentos de férias, salários, 13º salários aos funcionários, adiantamentos para viagens e empréstimos concedidos aos colaboradores, totalizando em 31 de dezembro de 2017 o saldo de R\$ 158.243,94 e em 31 de dezembro de 2016 de R\$ 170.359,03.

ADIANTAMENTOS	2017	2016
ADIANTAMENTOS A FORNECEDORES	137.719,16	132.914,19
ADIANTAMENTO DE FÉRIAS	13.401,81	27.119,45
ADIANTAMENTO DE SALÁRIOS	-	17,85
ADIANTAMENTOS PARA VIAGENS	7.122,97	8.217,59
OUTROS ADIANTAMENTOS	-	2.089,95
TOTAL	158.243,94	170.359,03

8. ESTOQUES DE MERCADORIAS

O estoque da empresa está composto por produtos farmacêuticos, medicamentos, produtos hospitalares, equipamentos médicos e correlatos. Apresentando saldo em 31 de dezembro de 2017 de R\$ 1.112.281,63 e em 31 de dezembro de 2016 R\$ 1.310.437,80.

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



LICIMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
CNPJ: 04.071.245/0001-60.
NIRE: 43.204.510.266

012818

9. DESPESAS DIFERIDAS

Esta conta está composta por valores apropriados de encargos e juros sobre empréstimos e financiamentos bancários, pagamentos de IPTU e IPVA e seguros sobre aquisições de veículos, totalizando em 31 de dezembro de 2017 o saldo de R\$ 39.942,32 e em 31 de dezembro de 2016 R\$ 30.105,62.

10. DEPÓSITOS JUDICIAIS

Composto pelos valores referentes depósitos judiciais, totalizando em 31 de dezembro de 2017 R\$ 117.171,55 e em 31 de dezembro de 2016 R\$ 104.265,65.

11. TÍTULOS E CONTAS A RECEBER LONGO PRAZO

O saldo corresponde ao processo junto à empresa Edetec Indústria Alimentícia S/A em razão da proibição de comercialização dos produtos Profenil e Amix, sendo contabilizadas as notas fiscais de compra assim como as notas fiscais de devoluções de produtos, o saldo em 31 de dezembro 2017 totaliza R\$ 292.829,01.

12. IMOBILIZADO

O imobilizado da empresa está demonstrado a seguir:

Imobilizado

Custo do Imobilizado

	Taxa Anual Depreciação	31/12/2016	Aquisições	Baixas	31/12/2017
Bens Imóveis					
Beneficórias	4%	596.324,89	196.443,98	1.592,97	591.175,90
Obras em andamento	4%	1.445,80	-	-	1.445,80
Bens Móveis					
Equipamentos de comunicação	10%	-	3.959,00	-	3.959,00
Equipamentos de Informática	20%	173.783,21	17.268,39	-	191.051,60
Instalações	10%	36.140,36	-	-	36.140,36
Máquinas-Aparelhos e Equipamentos	10%	145.250,59	11.618,00	2.899,00	153.969,59
Móveis e Utensílios	10%	49.038,97	2.801,00	10.008,18	41.831,79
Veículos	20%	270.432,31	73.853,39	49.780,00	294.505,70
TOTAL		1.072.416,13	305.943,76	64.280,15	1.314.079,74

Depreciação e Perda do Valor Recuperável

	31/12/2016	Depreciações	Baixas	31/12/2017
Beneficórias	(164.084,43)	(4.974,39)	10,62	(169.048,20)
Equipamentos de comunicação	-	(210,04)	-	(210,04)
Equipamentos de Informática	(144.915,73)	(4.317,82)	-	(149.233,55)
Instalações	(36.140,36)	-	-	(36.140,36)
Máquinas-Aparelhos e Equipamentos	(66.010,39)	(4.694,96)	2.899,00	(67.806,35)
Móveis e Utensílios	(26.203,35)	(331,97)	6.388,32	(20.147,00)
Veículos	(77.844,26)	(46.890,00)	9.251,69	(115.482,57)
TOTAL	(515.198,52)	(61.419,18)	18.549,63	(558.068,07)
	557.217,61			756.011,67

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.



LICIMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
CNPJ: 04.071.245/0001-60
NIRE: 43.204.510.266

012819

13. INTANGÍVEL

Corresponde aos valores desembolsados na compra do sistema operacional financeiro.

Intangível

Custo do Intangível

	31/12/2016	Aquisições	Baixas	31/12/2017
Software	20.036,88	1.921,00	-	21.957,88
TOTAL	20.036,88	1.921,00	-	21.957,88

Amortização e Perda do Valor Recuperável

	31/12/2016	Amortização	Baixas	31/12/2017
Amortização de Software	(17.620,94)	(203,97)	-	(17.824,91)
TOTAL	(17.620,94)	(203,97)	-	(17.824,91)
VALOR RESIDUAL LÍQUIDO	2.415,94			4.132,97

14. FORNECEDORES

O saldo dessa conta corresponde ao valor a pagar da empresa junto aos seus fornecedores de mercadorias. A contabilização é feita através do crédito da conta do fornecedor no momento do registro da nota fiscal de entrada e do débito no momento do pagamento, saldo em 31 de dezembro de 2017 de R\$ 7.419.989,21 e em 31 de dezembro de 2016 R\$ 6.058.869,70.

15. EMPRÉSTIMOS E FINANCIAMENTOS - CIRCULANTE

Composto pelos empréstimos e financiamentos contratados junto às Instituições as quais a empresa possui relacionamentos, sendo discriminado conforme quadro abaixo:

FINANCIAMENTOS E EMPRÉSTIMOS - CURTO PRAZO

FINANCIAMENTOS E EMPRÉSTIMOS	2017	2016
FINANCIAMENTOS	-	6.114,40
BANCO BRADESCO - LEASING 64256044-00	-	6.114,40
FINANCIAMENTO VIA PORTO FIAT MATRIZ POA	29.816,16	-
TOTAL FINANCIAMENTOS E EMPRÉSTIMOS	29.816,16	6.114,40

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



**LICIMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS
MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.**
CNPJ: 04.071.245/0001-60
NIRE: 43.204.510.266

012820

16. OBRIGAÇÕES SOCIAIS A RECOLHER

Este grupo representa as obrigações sociais incidentes sobre salários, pró-labore e encargos sobre a folha de pagamento. Conforme demonstrados a seguir:

OBRIGAÇÕES SOCIAIS A RECOLHER	2017	2016
CONTRIBUIÇÃO SINDICAL A RECOLHER	-	-
FGTS A RECOLHER	8.144,70	8.671,62
INSS A RECOLHER	27.081,62	37.615,69
TOTAL	35.226,32	46.287,31

17. OBRIGAÇÕES TRABALHISTAS A PAGAR

Este grupo representa os valores devidos aos colaboradores da empresa a título de salários e pró-labore a pagar, sendo quitado em 31 de dezembro de 2017.

18. OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS A RECOLHER

Composto pelos valores a recolher de impostos conforme demonstrado abaixo:

OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS	2017	2016
INSS OS	0,00	0,00
COFINS A RECOLHER	0,00	0,00
IRRF A RECOLHER S/ASSALARIADOS	6.112,06	15.404,55
IRRF A RECOLHER S/SERV.PREST.	2.647,10	2.054,70
IRRF A RECOLHER S/TRAB. S/VINC. EMPREGATÍCIO	22.566,96	22.566,96
IRRF S/ALUGUEL	-	1.114,00
ISSQN SUBST. TRIBUTÁRIA A RECOLHER	0,00	0,00
PROVISÃO PARA CONTRIBUIÇÃO SOCIAL	7.853,12	9.323,38
PROVISÃO PARA IMPOSTO DE RENDA	34.922,52	38.216,88
RETENÇÕES LEI 10.833 A PAGAR	7.295,19	6.707,90
ICMS A RECOLHER	108.831,29	64.736,25
ICMS A RECOLHER (PARTILHA)	97.441,66	49.443,04
PIS A RECOLHER	0,00	0,00
TOTAL	287.669,90	209.567,66

19. PROVISÕES TRABALHISTAS

Composta por valores a pagar de Férias e de encargos sobre as provisões, totalizando o valor de R\$ 137.650,60 em 31 de dezembro de 2017 e de R\$ 133.762,21 em 31 de dezembro de 2016.

20. CONTAS A PAGAR

Composto pelos valores a pagar junto ao Banco Volkswagen do Brasil, aluguéis a pagar e honorários, totalizando o saldo em 31 de dezembro de 2017 R\$ 57.839,29 e em 31 de dezembro de 2016 o valor de R\$ 95.963,47.

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



**LICIMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS
MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.**
CNPJ: 04.071.245/0001-60
NIRE: 43.204.510.266

012821

21. OUTRAS OBRIGAÇÕES

O saldo deste grupo está composto pelos valores adiantados de clientes e depósitos não identificados, somando em 31 de dezembro de 2017 R\$ 24.611,99 e em 31 de dezembro de 2016 R\$ 5.124,66.

22. PARCELAMENTO DE IMPOSTOS

Composto pelos parcelamentos do REFIS, em 60 parcelas mensais, conforme Lei 11.941/2009 e Lei 12.996/2014. Os saldos a curto prazo em 31 de dezembro de 2017 corresponde a R\$ 137.925,12 e em 31 de dezembro de 2016 R\$ 137.925,12.

23. OUTRAS OBRIGAÇÕES - NÃO-CIRCULANTE

O saldo deste grupo corresponde aos REFIS parcelado em 60 meses, conforme Lei 11.941/2009 e Lei 12.996/2014. Em 31 de dezembro de 2017 totaliza R\$ 199.698,54 e em 2016 totalizava R\$ 337.623,66.

24. CAPITAL SOCIAL

O capital social da empresa está representado por 900 mil quotas de R\$ 1,00 cada no valor total de R\$ 900.000,00 (Novecentos Mil Reais).

25. RESERVAS DE LUCROS

A empresa constitui reserva de seus lucros ainda não distribuídos mantendo nesta conta em 31/12/2017 um valor de R\$ 10.532.367,53 a disposição da diretoria.

Porto Alegre, 31 de dezembro de 2017.

Nicolle Silveira Vicari
CPF 009.346.750-82
Sócia Administradora

Newton Augusto Mello de Oliveira
CRC/RS 084645/O-1
Contador

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
 E TABELionato DE NOTAS - Cadastro Civil 36370-6
 Rua Princesa Isabel, 110 - Bairro São Sebastião - 91030-000 - Porto Alegre, RS - Tel: (51) 324-1001 Fax: (51) 324-1002

Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 6º e 7º inc. V do Art. 111 e 52 da Lei Federal 8.932/1994 e Art. 4º inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autenticado a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé

Cód. Autenticação: 35272305181452300393-39; Data: 23/05/2018 15:20:55

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C. AGY37849-C30I
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valter de Miranda Cavalari
 Titular

Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60 012822
 Número de Ordem do Livro: 28

TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
NIRE	43204510266
CNPJ	04.071.245/0001-60
Número de Ordem	28
Natureza do Livro	Livro Diário
Município	PORTO ALEGRE
Data do arquivamento dos atos constitutivos	22/09/2000
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária	
Data de encerramento do exercício social	31/12/2017
Quantidade total de linhas do arquivo digital	110094

TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA.
Natureza do Livro	Livro Diário
Número de ordem	28
Quantidade total de linhas do arquivo digital	110094
Data de início	01/01/2017

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador

(Handwritten signatures and marks)

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS - 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELionato DE NOTAS - Cidade: CALIFÓRNIAS
Av. Francisco de Sá, 116 - Bairro São Estevão - Jaboatão - CEP: 51030-000 - Fone: (51) 3204-1414 - Fax: (51) 3242-2421

Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 6º a 7º, inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.951/1994 e Art. 6º inc. XII da Lei Estadual 8.724/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cod. Autenticação: 35272305181452300393-40; Data: 23/05/2018 15:20:55


Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGY37648-YH12
Valor Total do Ato: R\$ 4,23
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tpb.jus.br>

TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO

Entidade: LICIMED - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PRODUTOS MÉDICOS
E HOSPITALARES LTDA.
Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 04.071.245/0001-60 **012823**
Número de Ordem do Livro: 28

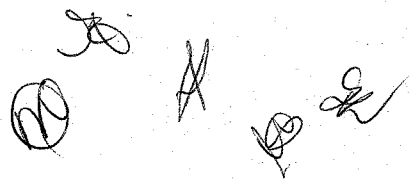


Data de término: 31/12/2017

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 00.0E.35.95.A7.BC.37.9C.D0.5E.66.50.9E.40.A7.78.30.9D.90.CE-2, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.1 do Visualizador



CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 88.378-0
 Rua Prudente Gomes, 116 - Bairro São Gabriel - Joinville - SC 89090-000 - Fone: (51) 334.3444 - Fax: (51) 334.0488

Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 6º e 7º inc. V D.P. 411 e 52 da Lei Federal 2.935/1994 e Art. 6º inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008, autentica e apresenta este documento digitalmente e produzida fei do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cod. Autenticação: 35272305181452300393-41; Data: 23/05/2018 15:20:55

Selo Digital de Fiscalização: Tipo Normal C; AGY37847-2ULI
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valber de Miranda Cavalari
 Titular

Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>



012824

[Handwritten signature]

LICIMED DIST. MEDICAMENTOS, CORRELATOS E PROD. MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA
 CNPJ Nº 04.071.245/0001-60

DEMONSTRATIVO DE ÍNDICES
PERÍODO: 01/01/2017 A 31/12/2017

LIQUIDEZ CORRENTE	18.612.680,53 8.130.728,59	2,29
LIQUIDEZ GERAL	19.022.681,09 8.382.605,41	2,27
SOLVÊNCIA GERAL	19.814.972,94 8.382.605,41	2,36
GRAU DE IMOBILIZAÇÃO	792.291,85 9.196.354,18	0,09
ENDIVIDAMENTO DE CURTO PRAZO	8.130.728,59 9.196.354,18	0,88
ENDIVIDAMENTO GERAL	8.382.605,41 9.196.354,18	0,91
ENDIVIDAMENTO TOTAL	8.382.605,41 19.814.972,94	0,42

Fórmulas

$$LC = AC / PC$$

$$LG = (AC + RLP) / (PC + PNC)$$

$$SG = AT / (PC + ELP)$$

$$GI = AP / (PL - DA + REF)$$

$$EC = PC / (PL - DA + REF)$$

$$EG = PC + PELP / (PL - DA + REF)$$

$$ET = PC + PELP / ATIVO TOTAL$$

Onde:

D = Disponível	7.735.613,07
AC = Ativo Circulante	18.612.680,53
DA = Despesas pagas antecipadamente	39.942,32
RLP = Ativo Realizável a Longo Prazo	410.000,56
AP = Ativo Permanente	792.291,85
PC = Passivo Circulante	8.130.728,59
PL = Patrimônio Líquido	9.236.296,50
PNC = Passivo Não Circulante	251.876,82
AT = Ativo Total	19.814.972,94

Porto Alegre, 31 de Dezembro de 2017

Nicolle Vicari
 Nicolle Vicari
 RG: 70881482-54 SJS/RS
 CPF: 009.346.750-82
 Sócia Diretora

Carlos Gobert de Oliveira
 Carlos Gobert de Oliveira
 CRC/RS 43.049
 Contador

Av. Dr. Nilo Peçanha, 1221 Conj. 1502 - Bairro Boa Vista - Porto Alegre - RS - 91330-000 - 51.33114333

[Handwritten signatures and initials]

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888

PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br

012825



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital* ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes¹.

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB N° 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-X1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa LICIMED DIST. DE MED. CORRELATOS E PROD. MED. E HOSP LTDA tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa LICIMED DIST. DE MED. CORRELATOS E PROD. MED. E HOSP LTDA a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **23/05/2018 15:31:46 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa LICIMED DIST. DE MED. CORRELATOS E PROD. MED. E HOSP LTDA ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 991694

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **23/05/2019 15:28:56 (hora local)**.

¹**Código de Autenticação Digital:** 35272305181452300393-1 a 35272305181452300393-41

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal n° 8.935/94, Lei Federal n° 10.406/2002, Medida Provisória n° 2200/2001, Lei Federal n° 13.105/2015, Lei Estadual n° 8.721/2008, Lei Estadual n° 10.132/2013 e Provimento CGJ N° 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b99fef02fd090879f97e52694ee8be99cbcc72e0273e812fd33425825d38d10e0b87470782489389f344c4fa4ceb5260c2f02d650a1341dd0c67a18eb9d5636b5



Item 46

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Resultado da Consulta de Produtos

Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/> MANTIDAN	CLORIDRATO DE AMANTADINA	194270071	25351.012233/2017-09	MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA. - 14.806.008/0001-54	Válido	08/2021

Exportar para Excel ()

Voltar ()

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

012827

Detalhe do Produto: MANTIDAN

Nome da Empresa Detentora do Registro	MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.	CNPJ	14.806.008/0001-54
Processo	25351.012233/2017-09	Categoria Regulatória	
Nome do Produto	MANTIDAN	Registro	194270071
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMANTADINA		
Classe Terapêutica	ANTIPARKINSONIANOS		
Parecer Público	-	Bula Paciente	 (api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJ0eXAiOiJKV1QiOiJkaXIiLCJkbSI6ImNpdjE5MjY0IiwiaWF0IjoiMTY1MjY0MjY0In0=)

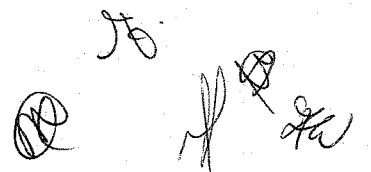
Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1942700710017	COMPRIMIDO SIMPLES	10/07/2017	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMANTADINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	-				
Destinação	-				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1942700710025	COMPRIMIDO SIMPLES	10/07/2017	24 meses

012828

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMANTADINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	-				
Destinação	-				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 <input type="checkbox"/> ATIVA	1942700710033	COMPRIMIDO SIMPLES	10/07/2017	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE AMANTADINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	-				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	-				
Destinação	-				
Apresentação fracionada	Não				
<input type="button" value="Voltar"/>					


012829



Item 171

012830

Ministério da Saúde


 Agência Nacional
de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

Consulta de Produtos

Institucional Anvisa Divulga Serviços Áreas de Atuação Legislação



Detalhe do Produto : CEFTRIAXONA SODICA

Nome da Empresa:	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.		
CNPJ:	61.190.096/0001-92	Autorização:	1000438
Nome Comercial:	CEFTRIAXONA SODICA		
Categoria:	CEFALOSPORINAS		
Registro:	100430706		
Processo:	25351.001427/00-12		
Vencimento do Registro:	03/2020		

Apresentação ATIVA	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
1 G PO P/ SOL INJ IV CT 50 FA VD INC + 50 DIL AMP PLAS INC X 10 ML (EMB HOSP)	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	4	13/03/2000
Validade:	24 meses	Registro:	1004307060045
Princípio Ativo:	CEFTRIAXONA SÓDICA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		

Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
500 MG PO SOL INJ IV CX FA VD INC + DIL X 5,ML	*****	1	13/03/2000
Validade:	24 meses	Registro:	1004307060010
Princípio Ativo:	CEFTRIAXONA SÓDICA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	REFERENCIA - ROCEFIN		
Embalagem:	FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		

Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
1 G PO P/ SOL INJ IV CT FA VD INC + DIL AMP VD INC X 10 ML	*****	2	13/03/2000
Validade:	24 meses	Registro:	1004307060029
Princípio Ativo:	CEFTRIAXONA SÓDICA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		

012831

Apresentação [*** INATIVA ***]	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
1 G PO P/ SOL INJ IV CT 50 FA VD INC + 50 DIL AMP VD INC X 10 ML (EMB HOSP)	PO INJETAVEL + SOLUCAO DILUENTE	3	13/03/2000
Validade:	24 meses	Registro:	1004307060037
Princípio Ativo:	CEFTRIAXONA SÓDICA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	<u>Fabricantes Nacionais</u> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - BRASIL <hr/> <u>Fabricantes Internacionais</u> [sem dados cadastrados]		

VOLTAR

SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Bloco B, Térreo Brasília -DF - CEP: 71205-050 - Central de Atendimento Anvisa - 0800 642 9782

Copyright © ANVISA. Todos os direitos reservados.



Handwritten signatures and initials in the bottom right corner of the page.

[Handwritten signature]

Item 341

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Resultado da Consulta de Produtos

Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/> TROK-G	DIPROPIONATO DE BETAMETASONA, SULFATO DE GENTAMICINA	100430980	25351.428854/2006-00	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Válido	08/2022

Exportar para Excel ()

Voltar ()

[Handwritten marks and signatures]

012833

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: TROK-G					
Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	CNPJ	61.190.096/0001-92	Autorização	1.00.043-8
Processo	25351.428854/2006-00	Categoria Regulatória		Data do registro	21/05/2007
Nome do Produto	TROK-G	Registro	100430980	Vencimento do registro	08/2022
Princípio Ativo	DIPROPIONATO DE BETAMETASONA, SULFATO DE GENTAMICINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTINFECIOSOS TOPICOS-ASSOCIACOES MEDICAMENTOSAS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente	-	Bula Profissional	-

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,64 MG/G + 1 MG/G POM DERM CT BG AL X 10 G ATIVA	1004309800011	POMADA DERMATOLOGICA	21/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	SULFATO DE GENTAMICINA DIPROPIONATO DE BETAMETASONA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BSNAGA DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

012834

2	0,64 MG/G + 1 MG/G POM DERM CT BG AL X 15 G ATIVA	1004309800021	POMADA DERMATOLOGICA	21/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	SULFATO DE GENTAMICINA DIPROPIONATO DE BETAMETASONA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BISNAGA DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	0,64 MG/G + 1 MG/G POM DERM CT BG AL X 20 G ATIVA	1004309800038	POMADA DERMATOLOGICA	21/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	DIPROPIONATO DE BETAMETASONA SULFATO DE GENTAMICINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BISNAGA DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

012835

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	0,64 MG/G + 1 MG/G POM DERM CT BG AL X 30 G ATIVA	1004309800046	POMADA DERMATOLOGICA	21/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	DIPROPIONATO DE BETAMETASONA SULFATO DE GENTAMICINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BISNAGA DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL				
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	0,64 MG/G + 1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 10 G ATIVA	1004309800054	CREME DERMATOLOGICO	21/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	DIPROPIONATO DE BETAMETASONA SULFATO DE GENTAMICINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BISNAGA DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL				
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

012836

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	0,64 MG/G + 1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 15 G ATIVA	1004309800062	CREME DERMATOLÓGICO	21/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	DIPROPIONATO DE BETAMETASONA SULFATO DE GENTAMICINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BISNAGA DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL				
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	0,64 MG/G + 1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 20 G ATIVA	1004309800070	CREME DERMATOLÓGICO	21/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	SULFATO DE GENTÁMICINA DIPROPIONATO DE BETAMETASONA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BISNAGA DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL				
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				

012837

Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	0,64 MG/G + 1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 30 G <input type="checkbox"/> ATIVA	1004309800089	CREME DERMATOLOGICO	21/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	DIPROPIONATO DE BETAMETASONA SULFATO DE GENTAMICINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BISNAGA DE ALUMINIO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL				
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
					<input type="button" value="Voltar"/>

[Handwritten signature]

Item 354

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Resultado da Consulta de Produtos

Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/> DUOMO	MESILATO DE DOXAZOSINA	100431005	25351.059434/2007-41	EUROFARMA LABORATORIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Válido	05/2023

Exportar para Excel 0


Voltar 0

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten marks]

012839

Consultas / Medicamentos / Medicamentos			
Detalhe do Produto: DUOMO			
Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	CNPJ	61.190.096/0001-92
Processo	25351.059434/2007-41	Categoria Regulatória	
Nome do Produto	DUOMO	Registro	100431005
Princípio Ativo	MESILATO DE DOXAZOSINA		
Classe Terapêutica	ANTI-HIPERTENSIVOS		
Parecer Público	-	Bula Paciente	 (api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJ1605NK92mAWLrE7uMcasSnZ4PvOdLr4-D4c_4iKRsmnX

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 <input type="checkbox"/> ATIVA	1004310050012	COMPRIMIDO SIMPLES	02/06/2008	24 meses
Princípio Ativo	MESILATO DE DOXAZOSINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92 - SÃO PAULO - SP - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 15 <input type="checkbox"/> ATIVA	1004310050020	COMPRIMIDO SIMPLES	02/06/2008	24 meses

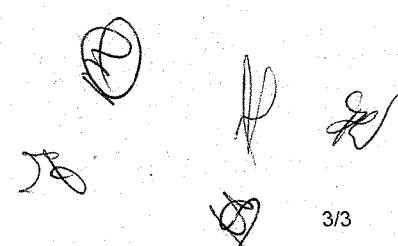
012840

Princípio Ativo	MESILATO DE DOXAZOSINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92 - SÃO PAULO - SP - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 ATIVA	1004310050039	COMPRIMIDO SIMPLES	02/06/2008	24 meses
Princípio Ativo	MESILATO DE DOXAZOSINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92 - SÃO PAULO - SP - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 ATIVA	1004310050047	COMPRIMIDO SIMPLES	02/06/2008	24 meses
Princípio Ativo	MESILATO DE DOXAZOSINA				

012841



Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none">• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none">• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92 - SÃO PAULO - SP - BRASIL• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não
<input type="button" value="Voltar"/>	



[Handwritten signature]

Item 393

Consultas / Medicamentos / Medicamentos						
Resultado da Consulta de Produtos						
	Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação Vencimento
<input type="checkbox"/>	FORFIG	SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN	194270064	25351.012258/2017-05	MOMENTA FARMACÉUTICA LTDA. - 14.806.008/0001-54	Válido 02/2020


Exportar para Excel ()

Voltar ()

[Handwritten initials and signatures]

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

012843

Detalhe do Produto: FORFIG			
Nome da Empresa Detentora do Registro	MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.	CNPJ	14.806.008/0001-54
Processo	25351.012258/2017-05	Categoria Regulatória	
Nome do Produto	FORFIG	Registro	194270064
Princípio Ativo	SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN		
Classe Terapêutica	FITOTERAPICO SIMPLES HEPATOPROTETORES E LIPOTROPICOS		
Parecer Público	-	Bula Paciente	 (api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJfYAlqWHieEbtP3iNqvg/?Authorization=Guest)

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 ATIVA	1942700640019	COMPRIMIDO REVESTIDO	03/07/2017	24 meses
Princípio Ativo	SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1942700640027	COMPRIMIDO REVESTIDO	03/07/2017	24 meses

012844

Princípio Ativo	SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1942700640035	COMPRIMIDO REVESTIDO	03/07/2017	24 meses
Princípio Ativo	SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1942700640043	COMPRIMIDO REVESTIDO	03/07/2017	24 meses
Princípio Ativo	SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN				

012845

Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 <input type="checkbox"/> ATIVA	1942700640051	COMPRIMIDO REVESTIDO	03/07/2017	24 meses
Princípio Ativo	SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 4 <input type="checkbox"/> ATIVA	1942700640061	CAPSULA GELATINOSA DURA	03/07/2017	24 meses
Princípio Ativo	SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN				

Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 10 <input type="checkbox"/> ATIVA	1942700640078	CAPSULA GELATINOSA DURA	03/07/2017	24 meses
Princípio Ativo	SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 20 <input type="checkbox"/> ATIVA	1942700640086	CAPSULA GELATINOSA DURA	03/07/2017	24 meses
Princípio Ativo	SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN				

012847

012846

ff

①

A

ff

ff

①

012847

Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 <input type="checkbox"/> ATIVA	1942700640094	CAPSULA GELATINOSA DURA	03/07/2017	24 meses
Princípio Ativo	SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 60 <input type="checkbox"/> ATIVA	1942700640108	CAPSULA GELATINOSA DURA	03/07/2017	24 meses
Princípio Ativo	SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN				

012848

Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none">• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none">• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não
<input type="button" value="Voltar"/>	

Item 447

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Resultado da Consulta de Produtos


	Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	BETES	GLIMEPIRIDA	100430965	25351.293526/2004-14	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Válido	05/2022

Exportar para Excel ()

Voltar ()

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

012850

Detalhe do Produto: BETES			
Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	CNPJ	61.190.096/0001-92
Processo	25351.293526/2004-14	Categoria Regulatória	
Nome do Produto	BETES	Registro	100430965
Princípio Ativo	GLIMEPIRIDA		
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS		
Parecer Público	-	Bula Paciente	 (api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJlIgfly-nDnMAPeeho4Px0uK_N6RK8JRAHqpQew?Authori

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	4 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1004309650011	COMPRIMIDO SIMPLES	07/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	GLIMEPIRIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

2	4 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1004309650028	COMPRIMIDO SIMPLES	07/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	GLIMEPIRIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	1 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 5 ATIVA	1004309650036	COMPRIMIDO SIMPLES	07/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	GLIMEPIRIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

012851

4	1 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1004309650044	COMPRIMIDO SIMPLES	07/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	GLIMEPIRIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	1 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1004309650052	COMPRIMIDO SIMPLES	07/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	GLIMEPIRIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

012852

012853

6	1 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1004309650060	COMPRIMIDO SIMPLES	07/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	GLIMEPIRIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	1 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1004309650079	COMPRIMIDO SIMPLES	07/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	GLIMEPIRIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

8	2 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 5 ATIVA	1004309650087	COMPRIMIDO SIMPLES	07/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	GLIMEPIRIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	2 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1004309650095	COMPRIMIDO SIMPLES	07/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	GLIMEPIRIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

012854

10	2 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1004309650109	COMPRIMIDO SIMPLES	07/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	GLIMEPIRIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
N°	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	2 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1004309650117	COMPRIMIDO SIMPLES	07/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	GLIMEPIRIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
N°	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

012855

12	2 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1004309650125	COMPRIMIDO SIMPLES	07/05/2007	24 meses
Princípio Ativo	GLIMEPIRIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Voltar					

012856

Item 499

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Resultado da Consulta de Produtos

Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/> TAMIRAM	LEVOFLOXACINO, LEVOFLOXACINO HEMIIDRATADO	100430671	25000.021869/9912	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Válido	09/2019

Exportar para Excel () Voltar ()

Ⓟ

J.

012858

Consultas / Medicamentos / Medicamentos			
Detalhe do Produto: TAMIRAM			
Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	CNPJ	61.190.096/0001-92
Processo	25000.021869/9912	Categoria Regulatória	
Nome do Produto	TAMIRAM	Registro	100430671
Princípio Ativo	LEVOFLOXACINO, LEVOFLOXACINO HEMIIDRATADO		
Classe Terapêutica	ANTIBIOTICOS SISTEMICOS SIMPLES		
Parecer Público	-	Bula Paciente	 (api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJh...-MhT6GwjNszHbMqayKGOL9ddpl4bmU7S9BJ7-6MvY7Tc

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Vaiidade
1	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 ATIVA	1004306710011	COMPRIMIDO REVESTIDO	16/09/1999	24 meses
Princípio Ativo	LEVOFLOXACINO HEMIIDRATADO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

012859

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	25 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 20 ML CANCELADA OU CADUCA	1004306710021	SOLUÇÃO INJETAVEL	16/09/1999	24 meses
Princípio Ativo	LEVOFLOXACINO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO-AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	-				
Via de Administração	INTRAVENOSA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	5 MG/ML SOL INJ BOLSA PLAS FLEX X 100 ML CANCELADA OU CADUCA	1004306710038	SOLUÇÃO INJETAVEL	16/09/1999	24 meses
Princípio Ativo	LEVOFLOXACINO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BOLSA DE PLASTICO FLEXIVEL 				
Local de Fabricação	-				
Via de Administração	INTRAVENOSA				
Conservação	INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

012860

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1004306710046	COMPRIMIDO REVESTIDO	16/09/1999	24 meses
Princípio Ativo	LEVOFLOXACINO HEMIIDRATADO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL • EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	500 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 3 ATIVA	1004306710054	COMPRIMIDO REVESTIDO	16/09/1999	24 meses
Princípio Ativo	LEVOFLOXACINO HEMIIDRATADO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 - ANÁPOLIS - GO - BRASIL • EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				

012861

Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	250 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 3 CANCELADA OU CADUCA	1004306710062	COMPRIMIDO REVESTIDO	16/09/1999	24 meses
Princípio Ativo	LEVOFLOXACINO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	250 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 7 CANCELADA OU CADUCA	1004306710070	COMPRIMIDO REVESTIDO	16/09/1999	24 meses
Princípio Ativo	LEVOFLOXACINO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				

JB

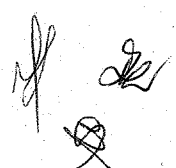
~~012861~~

Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não
<input type="button" value="Voltar"/>	

012862



J.S.



012863

Item 543

Consultas / Medicamentos / Medicamentos


Resultado da Consulta de Produtos

Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/> Meloxicam	MELOXICAM	100430037	25351.060347/2003-11	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Válido	02/2019

Exportar para Excel () Voltar ()

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

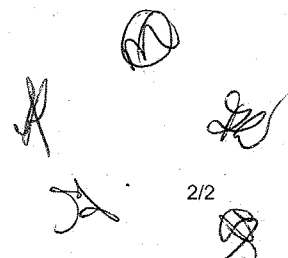
Detalhe do Produto: MELOCOX

Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	CNPJ	61.190.096/0001-92
Processo	25351.711355/2014-82	Categoria Regulatória	
Nome do Produto	MELOCOX	Registro	100431151
Princípio Ativo	MELOXICAM		
Classe Terapêutica	ANTINFLAMATORIOS		
Parecer Público	-	Bula Paciente	 (api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJl Authorization=Guest)

Esconder Todas


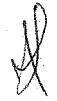


Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 1,5 ML <input type="checkbox"/> ATIVA	1004311510017	SOLUÇÃO INJETAVEL	17/08/2015	24 meses
Princípio Ativo	MELOXICAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	INTRAMUSCULAR				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	-				
Destinação	-				
Apresentação fracionada	Não				
<input type="button" value="Voltar"/>					

012865



Item 615

Consultas / Medicamentos / Medicamentos							
Resultado da Consulta de Produtos							
	Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	ESC	OXALATO DE ESCITALOPRAM	100431082	25351.426086/2011-93	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Válido	05/2023
						Exportar para Excel ()	Voltar ()

012867

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ESC

Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	CNPJ	61.190.096/0001-92
Processo	25351.426086/2011-93	Categoria Regulatória	
Nome do Produto	ESC	Registro	100431082
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM		
Classe Terapêutica	ANTIDEPRESSIVOS		
Parecer Público	-	Bula Paciente	 (api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJh Authorization=Guest)

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 ATIVA	1004310820012	COMPRIMIDO REVESTIDO	13/05/2013	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - CARTUCHO DE CARTOLINA				
Local de Fabricação	• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

012868

2	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15 ATIVA	1004310820020	COMPRIMIDO REVESTIDO	13/05/2013	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE				
Local de Fabricação	• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1004310820039	COMPRIMIDO REVESTIDO	13/05/2013	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE				
Local de Fabricação	• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

012869

4	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1004310820047	COMPRIMIDO REVESTIDO	13/05/2013	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE				
Local de Fabricação	• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 ATIVA	1004310820055	COMPRIMIDO REVESTIDO	13/05/2013	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - CARTUCHO DE CARTOLINA				
Local de Fabricação	• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
					...

012870

6	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15 ATIVA	1004310820063	COMPRIMIDO REVESTIDO	13/05/2013	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - CARTUCHO DE CARTOLINA				
Local de Fabricação	• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1004310820071	COMPRIMIDO REVESTIDO	13/05/2013	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - CARTUCHO DE CARTOLINA				
Local de Fabricação	• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

8	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 <input type="checkbox"/> ATIVA	1004310820081	COMPRI-MIDO REVESTIDO	13/05/2013	24 meses
Princípio Ativo	OXALATO DE ESCITALOPRAM				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE				
Local de Fabricação	• EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - 61.190.096/0008-69 - ITAPEVI - SP - BRASIL				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
					<input type="button" value="Voltar"/>

012871

[Handwritten signature]

[Handwritten signatures and initials]

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Item 632

012872

Detalhe do Produto: PONDERA

Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	CNPJ	61.190.096/0001-92	Autorização	1.00.043-8
Processo	25000.012208/9790	Categoria Regulatória		Data do registro	26/01/1998
Nome do Produto	PONDERA	Registro	100430637	Vencimento do registro	26/01/2023
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIDEPRESSIVOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente	-	Bula Profissional	-

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 <input type="checkbox"/> ATIVA	1004306370016	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA PLASTICO: PVC INCOLOR CRISTAL. ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1004306370024	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	24 meses 012873
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA PLASTICO: PVC INCOLOR CRISTAL. ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	20 MG COM REV CT 2 BL AL PLAS INC X 10- CANCELADA OU CADUCA	1004306370032	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				

012874

Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1004306370040	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA PLASTICO: PVC INCOLOR CRISTAL. ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20- CANCELADA OU CADUCA	1004306370059	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	36 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	PONDERA				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL 				

012875

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM LOCAL FRESCO PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não


Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	20 MG COM REV CT3 BL AL PLAS INC X 10- CANCELADA OU CADUCA	1004306370067	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	36 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA
Complemento Diferencial da Apresentação	PONDERA
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM LOCAL FRESCO PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	20 MG COM REV CT2 BL AL PLAS INC X 10- CANCELADA OU CADUCA	1004306370075	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	36 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA
Complemento Diferencial da Apresentação	PONDERA


Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 	012876 
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL 	
Via de Administração	ORAL	
Conservação	CONSERVAR EM LOCAL FRESCO PROTEGER DA LUZ E UMIDADE	
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita	
Destinação	Comercial	
Apresentação fracionada	Não	


Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10- CANCELADA OU CADUCA	1004306370083	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	36 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA
Complemento Diferencial da Apresentação	PONDERA
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM LOCAL FRESCO PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

9	30 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1004306370091	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA				012877
Complemento Diferencial da Apresentação					
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA PLASTICO: PVC INCOLOR CRISTAL. ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	30 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1004306370105	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA				
Complemento Diferencial da Apresentação					
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA PLASTICO: PVC INCOLOR CRISTAL. ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Destinação	Comercial				

Apresentação fracionada	Não					012878 
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade	
11	30 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 <input type="checkbox"/> ATIVA	1004306370113	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	24 meses	
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA					
Complemento Diferencial da Apresentação	-					
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA PLASTICO: PVC INCOLOR CRISTAL. ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 					
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL 					
Via de Administração	ORAL					
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE					
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita					
Destinação	Comercial					
Apresentação fracionada	Não					
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade	
12	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 <input type="checkbox"/> ATIVA	1004306370121	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	24 meses	
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA					
Complemento Diferencial da Apresentação	-					
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA PLASTICO: PVC INCOLOR CRISTAL. ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 					
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL 					
Via de Administração	ORAL					

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				012879
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 <input type="checkbox"/> ATIVA	1004306370131	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA PLASTICO: PVC INCOLOR CRISTAL. ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LAÇO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 <input type="checkbox"/> ATIVA	1004306370148	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				

Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA PLASTICO: PVC INCOLOR CRISTAL. ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 <input type="checkbox"/> ATIVA	1004306370156	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	24 meses

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA PLASTICO: PVC INCOLOR CRISTAL. ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

16	40 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1004306370164	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA PLASTICO: PVC INCOLOR CRISTAL. ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1004306370172	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/01/1998	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PAROXETINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE (ESTRUTURA PLASTICO: PVC INCOLOR CRISTAL. ESTRUTURA ALUMINIO DURO CONTENDO: RESINA TERMOCOLANTE INCOLOR APLICADO NO LADO BRILHANTE E PRIMER APLICADO NO LADO FOSCO.) Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A - ITAPEVI - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob prescrição médica com retenção de receita				
Destinação	Comercial				

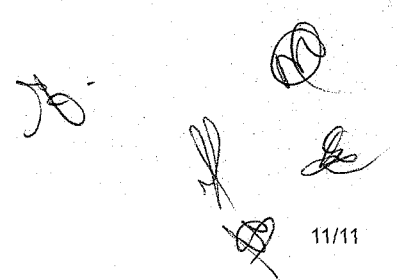
012882



Apresentação
fracionada

Não

Voltar



Item 668

012883

Consultas

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: EVOCANIL

Nome da Empresa Detentora do Registro	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A	CNPJ	55.990.684/0001-27	Autorização	1.02.214-1
Processo	25000.030321/9784	Categoria Regulatória		Data do registro	24/12/2002
Nome Comercial	EVOCANIL	Registro	122140056	Vencimento do Registro	12/2022
Princípio Ativo	PROGESTERONA			Medicamento de referência	
Classe Terapêutica	PROGESTAGÊNOS SIMPLES			ATC	
Parecer Público		Bula Paciente		Bula Profissional	

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	100 MG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 30	122140056	CAPSULA GELATINOSA MOLE	24/12/2002	24 meses
Princípio Ativo	PROGESTERONA				
Complemento Diferencial da Apresentação					
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMÍNIO/PLÁSTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BLISFARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - ME - 03.108.098/0001-93 - DIADEMA - SP - BRASIL CATALENT PHARMA SOLUTIONS, L.L.C. - 2725 SCHERER DRIVE NORTH, ST. PETERSBURG, FLORIDA (FL) 33716 - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

Item 724

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Resultado da Consulta de Produtos

	Nome do Produto	Principio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	MINILAX	LAURIL SULFATO DE SÓDIO, SORBITOL 70 %	194270058	25351.036621/2017-42	MOMENTA FARMACÉUTICA LTDA - 14.806.008/0001-54	Válido	08/2020

Exportar para Excel ()

Voltar ()

012885

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: MINILAX

Nome da Empresa Detentora do Registro	MOMENTA FARMACÊUTICA LTDA.	CNPJ	14.806.008/0001-54
Processo	25351.036621/2017-42	Categoria Regulatória	
Nome do Produto	MINILAX	Registro	194270058
Princípio Ativo	LAURIL SULFATO DE SÓDIO, SORBITOL 70 %		
Classe Terapêutica	LAXANTES		
Parecer Público	-	Bula Paciente	 (api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJlB_7hhEKioj3e1dUY0Sb-zdX2JiWtkVOKldOVIU8Rva9f_1n

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	714,0 MG/G + 7,70 MG/G SOL RET CT 10 BG PLAS OPC X 6,5 G ATIVA	1942700580016	SOLUÇÃO RETAL	20/03/2017	24 meses
Princípio Ativo	SORBITOL 70 % LAURIL SULFATO DE SÓDIO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BISPAGAS DE PLÁSTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	RETAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

2	714,0 MG/G + 7,70 MG/G SOL RET CT 25 BG PLAS OPC X 6,5 G ATIVA	1942700580024	SOLUÇÃO RETAL	20/03/2017	24 meses
Princípio Ativo	SORBITOL 70 % LAURIL SULFATO DE SÓDIO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BSNAGA DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	-				
Via de Administração	RETAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	714,0 MG/G + 7,70 MG/G SOL RET CT 7 BG PLAS OPC X 6,5 G ATIVA	1942700580032	SOLUÇÃO RETAL	20/03/2017	24 meses
Princípio Ativo	SORBITOL 70 % LAURIL SULFATO DE SÓDIO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BSNAGA DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	-				
Via de Administração	RETAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

012886






012887

4	714,0 MG/G + 7,70 MG/G SOL RET CT 5 BG PLAS OPC X 6,5 G <input type="checkbox"/> ATIVA	1942700580040	SOLUÇÃO RETAL	20/03/2017	24 meses
Princípio Ativo	SORBITOL 70 % LAURIL SULFATO DE SÓDIO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BISNAGA DE PLÁSTICO OPACO • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	-				
Via de Administração	RETAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sem Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
<input type="button" value="Voltar"/>					

[Handwritten signature]

Item 741

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Resultado da Consulta de Produtos

Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/> Ártico Caps	SULFATO DE CONDROITINA, SULFATO DE GLICOSAMINA	100431203	25351.162018/2014-26	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92	Válido	02/2022

Exportar para Excel ()

Voltar ()

[Handwritten signatures and marks]

012889

Consultas / Medicamentos / Medicamentos			
Detalhe do Produto: Ártico Caps			
Nome da Empresa Detentora do Registro	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	CNPJ	61.190.096/0001-92
Processo	25351.162018/2014-26	Categoria Regulatória	
Nome do Produto	Ártico Caps	Registro	100431203
Princípio Ativo	SULFATO DE CONDROITINA, SULFATO DE GLICOSAMINA		
Classe Terapêutica	OUTROS PRODUTOS COM AÇÃO NO SISTEMA MUSCULO ESQUELETICO		
Parecer Público	-	Bula Paciente	 (api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJh-3DZITapAGdfWPDgnc4i_51sg/?Authorization=Guest)

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG + 400 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS INC X 30 ATIVA	1004312030019	CAPSULA GELATINOSA MOLE	06/02/2017	24 meses
Princípio Ativo	SULFATO DE GLICOSAMINA SULFATO DE CONDROITINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Extrasul extratos animais e vegetais Ltda - 76.055.599/0001-22 - JAGUAPITÁ - PR - BRASIL COLBRÁS INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA - 00.413.925/0001-64 - COTIA - SP - BRASIL Serpac Comércio e Indústria Ltda. - 47.239.058/0001-56 - SÃO PAULO - SP - BRASIL Bayir Chemicals- - - ÍNDIA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				

012890

Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	500 MG + 400 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS INC X 90 ATIVA	1004312030027	CAPSULA GELATINOSA MOLE	06/02/2017	24 meses
Princípio Ativo	SULFATO DE GLICOSAMINA SULFATO DE CONDROITINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Extrasul extratos animais e vegetais Ltda - 76.055.599/0001-22 - JAGUAPITÁ - PR - BRASIL COLBRÁS INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA - 00.413.925/0001-64 - COTIA - SP - BRASIL Serpac Comércio e Indústria Ltda. - 47.239.058/0001-56 - SÃO PAULO - SP - BRASIL Bayir Chemicals - - - ÍNDIA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	500 MG + 400 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1004312030035	CAPSULA GELATINOSA MOLE	06/02/2017	24 meses
Princípio Ativo	SULFATO DE GLICOSAMINA SULFATO DE CONDROITINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				

012891

Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • Extrasul extratos animais e vegetais Ltda - 76.055.599/0001-22 - JAGUAPITÃ - PR - BRASIL • COLBRÁS INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA - 00.413.925/0001-64 - COTIA - SP - BRASIL • Serpac Comércio e Indústria Ltda. - 47.239.058/0001-56 - SÃO PAULO - SP - BRASIL • Bayir Chemicals- - - ÍNDIA 				
Via de Administração	-				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
4	500 MG + 400 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1004312030043	CAPSULA GELATINOSA MOLE	06/02/2017	24 meses
Princípio Ativo	SULFATO DE GLICOSAMINA SULFATO DE CONDROITINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> • Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE • Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> • Extrasul extratos animais e vegetais Ltda - 76.055.599/0001-22 - JAGUAPITÃ - PR - BRASIL • COLBRÁS INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA - 00.413.925/0001-64 - COTIA - SP - BRASIL • Serpac Comércio e Indústria Ltda. - 47.239.058/0001-56 - SÃO PAULO - SP - BRASIL • Bayir Chemicals- - - ÍNDIA 				
Via de Administração	-				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

②

②

②

②

012892

5	500 MG + 400 MG CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1004312030051	CAPSULA GELATINOSA MOLE	06/02/2017	24 meses
Princípio Ativo	SULFATO DE GLICOSAMINA SULFATO DE CONDROITINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Extrasul extratos animais e vegetais ltda - 76.055.599/0001-22 - JAGUAPITÁ - PR - BRASIL COLBRÁS INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA - 00.413.925/0001-64 - COTIA - SP - BRASIL Serpac Comércio e Indústria Ltda. - 47.239.058/0001-56 - SÃO PAULO - SP - BRASIL Bayir Chemicals- - ÍNDIA 				
Via de Administração	-				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
					Voltar

20

g

B

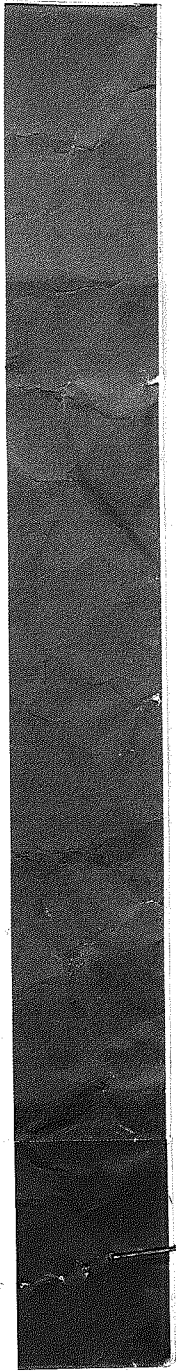
B

B

AGENCIA DESTINO

PATO BRANCO

• Av. São Paulo, 881 • Bairro São Geraldo • CEF
• Fone: (51) 3076.8181 • Fax:



ora de Medicamentos Ltda.

CIMERO

01289



012894
INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
CNPJ 12.889.035/0001-02
Rua Rubens Derks, 105 – Distrito Industrial
Erechim/RS
Fone: (54) 3522 4273

NOME DO LICITANTE: INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

CNPJ 12.889/0001-02

RUA RUBENS DERKS, Nº 105

LOT. RUBENS DERKS – DISTRITO INDUSTRIAL

ERECHIM – RS

FONE: (54) 3522 4273

➤ **PROPOSTA TÉCNICA**

➤ **COMUNICADO INFORMATIVO REFERENTE AO NÃO
FRACIONAMENTO DAS EMBALAGENS DOS PRODUTOS**

SETOR DE VENDAS/ RECEBIMENTO DE EMPENHOS

ESTADOS PR/ MT/ MA/ RR/ PI/ PB/ AL/ AP

➤ **CONSULTOR INTERNO: CASSIANO SELIVON**

E-MAIL: vendas03@inovamed-rs.com.br

***GENTILEZA ENCAMINHAR AO SETOR RESPONSÁVEL PELA
EMISSÃO DE EMPENHOS E ORDEM DE COMPRAS***

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner of the document.

INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

CNPJ: 12.889.035/0001-02 - I.E.: 039/0157570 - I.M.: 37417

RUA RUBENS DERKS 105 - INDUSTRIAL

ERECHIM - RS

CEP: 99706-300

Telefone: 54 3522-4273

E-mail: licitacao07@inovamed-rs.com.br

www.inovamed-rs.com.br

ERECHIM - RS, 21 de Dezembro de 2018

À

Consortio Intermunicipal de Saude - CONIMS - PR

Rua Osvaldo Aranha 376 -

CEP: 85501-037

PATO BRANCO - PR

Referência : Pregão Eletrônico N° 33/2018

Data de Abertura dia 09/11/2018 às 09:00

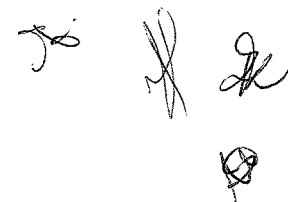
Prezados Senhores,

Atendendo a licitação em referência apresentamos a seguir nossa **Proposta Técnica**.

Item	Nosso Código	Qtde	Und	Descrição / Descrição Técnica / Observação
002	53	17.472	FRS	Acebrofilina 50 Mg/5 Ml Adul 120 Ml VO Fr Acebrofilina 50 Mg/5 Ml Adulto Frasco C/120 Ml Caixa C/50 Fracos + Copo Dosador (Origem: Nacional) Fabricante: Cimed Registro M.S.: 1.4381.0131.003-8
014	714	56.000	CP	Aciclovir 200 Mg VO Cp Aciclovir 200 Mg Caixa C/30 Cp (2 Blisters C/15 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Cimed Registro M.S.: 1.4381.0181.005-7
035	1050	6.000	AMP	Água P/Injeção IV/IM 20 Ml Amp Água P/Injeção IV/IM Caixa C/200 Amp 20 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Samtec Registro M.S.: 1.5592.0002.003-7
056	11	188.160	CP	Cloridrato de Amiodarona 200 Mg VO Cp Amioron 200 Mg Caixa C/500 Cp Sulcados (50 Blister C/10 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0002.004-2
067	917	30.000	CP	Aripiprazol 15 Mg VO Cp Kavium 15 Mg Caixa C/30 Cp (3 Blisters C/10 Cp) (Origem: Índia) Fabricante: Zydus Nikkho Registro M.S.: 1.5651.0059.002-2

073	181	33.000	CP	Atorvastatina Calcica 10 Mg VO Cp /Isen Atorvastatina Cálcica 10 Mg Caixa C/90 Cp (06 Blisters C/15 Cp) (Origem Nacional) Fabricante: Cimed Registro M.S.: 1.4381.0173.006-1
074	182	41.000	CP	Atorvastatina Calcica 20 Mg VO Cp /Isen Atorvastatina Calcica 20 Mg Caixa C/90 Cp (6 Blisters C/15 cp) (Origem Nacional) Fabricante: Cimed Registro M.S.: 1.4381.0173.070-3
080	553	60.000	CP	Azitromicina 500 Mg VO Cp Azitromicina Di - Hidratada 500 Mg Caixa C/300 Cp Revestidos (100 Blister C/3 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Medquímica.. Registro M.S.: 1.0917.0097.003-6
087	983	5.000	F/A	Benzi Procaina 300000 + Potassica 100000 UI Pó IM S/Dil F/A /Base Penkaron 400.000 UI Pó/Inj IM Caixa C/100 F/A (Origem: Nacional) Fabricante: Blau Farmaceutica S/A Registro M.S.: 1.1637.0115.004-1
101	1146	4.000	BIS	Cetoconazol+Betametasona 20/0,64 Mg/G Creme 30G Bis Fungicort 20/0,64 Mg/G Creme 30 G Caixa C/1 Bisnaga (Origem: Nacional) Fabricante: Cifarma Registro M.S.: 1.1560.0052.002-8
104	1007	500	FRS	Bimatoprosta 0,3 Mg/Ml Sol. Oftalmica 3 Ml Fr Bimatoprosta 0,3 Mg/Ml Sol. Oftalmica C/3 ML C/1 Frasco (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0211.003-0
116	834	37.000	AMP	Escopolamina + Dipirona 4/500 Mg/Ml Sol/Inj IM/IV 5 Ml Amp Escopolamina + Dipirona 4/500 Mg/Ml 5 Ml Caixa C/100 Amp (Origem: Nacional) Fabricante: Farmace Registro M.S.: 1.1085.0026.003-3
121	936	9.000	AMP	Butilbrometo de Escopolamina 20 Mg/Ml Sol/Inj IM/IV/SC 1 Ml Amp Escopolamina 20 Mg/Ml IM/IV/SC Caixa C/100 Amp 1 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Farmace Registro M.S.: 1.1085.0043.001-1

157	1005	350	FRS	Carmelose Sódica 5 Mg/Ml Sol. Oftálmica 10 Ml Fr Acu Fresh 5 Mg/Ml Sol. Oftálmica C/10 ML C/1 Frasco (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0230.002-6
176	206	2.000	FRS	Cetoconazol 20 Mg/Ml Shampoo 100 Ml Fr Cetoconazol 20 Mg/Ml Caixa C/80 Frascos 100 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Nativita Registro M.S.: 1.4761.0020.002-9
197	599	313.000	CP	Ciprofibrato 100 Mg Cp /Isen Ciprofibrato 100 Mg Caixa C/500 Cp (25 Blisters C/20 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0231.006-4
199	1008	1.000	FRS	Clor Ciprofloxacino + Dexametasona 0,35/0,1 % Sol Oftálmica 5 Ml Fr Ciprixin Dexa 0,35/0,1 % Sol. Oftálmica C/5 ML C/1 Frasco (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0158.001-7
205	986	3.000	AMP	Citrato de Fentanila 0,05 Mg/Ml Sol/Inj IM/IV/ESPINHAL 10 Ml Amp Citrato de Fentanila 0,05 Mg/Ml Sol/Inj IM/IV Caixa C/50 Amp 10 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Hipolabor Registro M.S.: 1.1343.0151.004-7
260	69	23.000	CAPS	Cloridrato de Tansulosina 0,4 Mg VO Cp Cloridrato de Tansulosina 0,4 Mg Caixa C/20 Cap Lib. Prolongada (2 Blisters C/10 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0182.001-8
290	1029	1.000	FRS	Deltametrina 0,2 Mg/Ml Shampoo 100 Ml Fr Pediderm 20 Mg Caixa C/1 Frasco 100 Ml Shampoo (Origem: Nacional) Fabricante: Cifarma Registro M.S.: 1.1560.0015.004-2
300	596	500	FRS	Dexametasona+Neomicina+Polimixina B 1/3,5 Mg/Ml+6000 UISol Of 5 Ml Fr Maxiview 1/3,5 Mg/Ml + 6000 UI/Ml Sol Oft Caixa C/1 Frasco C/5 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0188.001-0

310	18	184.080	CP	Maleato de Dexclorfeniramina 2 Mg VO Cp Hystin 2 Mg Caixa C/500 Cp (50 Blister C/10 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0012.002-0
312	980	300	BIS	Dexpantenol 50 Mg/G 30 G Uso Tópico Bis Dexprotenol 50 Mg/G Pom Derm 30 G Caixa C/1 Bisnagas (Origem: Nacional) Fabricante: Prati Donaduzzi Registro M.S.: 1.2568.0245.001-1
318	729	225.120	CP	Diazepam 5 Mg VO Cp Santiazepam 5 Mg Caixa C/ 1.000 Cp Sulcados (100 Blisters C/10 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Santisa Registro M.S.: 1.0186.0019.010-0
321	3	187.000	CP	Diclofenaco Potassico 50 Mg VO Cp Poltax 50 Mg Caixa C/500 Cp Revestidos (25 Blister C/20 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0026.007-8
333	713	2.000	FRS	Dimenidrinato + Cloridrato de Piridoxina 25/5 Mg 20 Ml VO Fr Nausilon B6 25/5 Mg 20 Ml Caixa C/ 1 Fr (Origem: Nacional) Fabricante: Cifarma Registro M.S.: 1.1560.0078.004-6
335	800	500.000	CP	Diosmina + Hesperidina 450/50 Mg VO Cp Variflux 450/50 Mg Caixa C/500 Cp (Origem: Nacional) Fabricante: Cifarma Registro M.S.: 1.1560.0191.004-0
345	54	5.000	CP	Divalproato de Sodio 250 Mg VO Cp Divalproato de Sodio 250 Mg Caixa C/20 Cp Rev. Enterico (Origem: Índia) Fabricante: Zydus Nikkho Registro M.S.: 1.5651.0028.001-5
346	55	10.000	CP	Divalproato de Sodio 500 Mg VO Cp Divalproato de Sodio 500 Mg Caixa C/20 Cp (Origem: Índia) Fabricante: Zydus Nikkho Registro M.S.: 1.5651.0028.002-3
349	806	500	AMP	Cloridrato de Dobutamina 12,5 Mg/Ml Sol/Inj IV 20 ml Amp Dobutariston 12,5 Mg/Ml Sol/Inj IV Caixa C/20 Amp 20 ml (Origem: Nacional) Fabricante: Blau Farmaceutica S/A Registro M.S.: 1.1637.0085.001-5






355	93	268.000	CP	Mesilato de Doxazosina 4 Mg VO Cp Mesilato de Doxazosina 4 Mg Frasco C/30 Cp Sulcados (Origem: Nacional) Fabricante: Merck Registro M.S.: 1.0089.0277.007-2
364	2	1.023.000	CP	Maleato de Enalapril 20 Mg VO Cp Maleato de Enalapril 20 Mg Caixa C/500 Cp Sulcados (25 Blister C/20 Cp) (Origem; Nacional) Fabricante: Onefarma/Cimed Registro M.S.: 1.0481.0098.016-3
365	9	173.000	CP	Maleato de Enalapril 5 Mg VO Cp Maleato de Enalapril 5 Mg C/500 Cp Sulcados (25 Blister C/20 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Onefarma/Cimed Registro M.S.: 1.0481.0098.024-4
373	344	14.000	CP	Espironolactona 100 Mg VO Cp Espironolactona 100 Mg Caixa C/500 Cp (25 Blisters C/20 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Hipolabor Registro M.S.: 1.1343.0155.003-0
388	22	5.000	CX	Acetato de Ciproterona + Etinilestradiol 2/0,035 Mg VO Cp Ferane 35 2/0,035 Mg Caixa C/21 Cp (Origem: Nacional) Fabricante: Mabra Registro M.S.: 1.7794.0007.001-9
402	227	7.000	FRS	Bromidrato de Fenoterol 5 Mg/Ml Sol Oral e Inalatorio 20 Ml Fr Bromidrato de Fenoterol 5 Mg/Ml Caixa C/200 Frascos 20 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Hipolabor Registro M.S.: 1.1343.0164.002-1
407	15	500.000	CP	Finasterida 5 Mg VO Cp Finasterida 5 Mg Caixa C/30 Cp (2 Blister C/15 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Merck Registro M.S.: 1.0089.0337.001-9
408	1039	1.000	AMP	Fitomenadiona (Vit. K) 10 Mg/Ml Sol/Inj IM/SC 1 Ml Amp Eskavit 10 Mg/Ml Sol/Inj IM/SC Caixa C/50 Amp 1 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Hipolabor Registro M.S.: 1.1343.0129.002-0



436	724	600	AMP	Sulfato de Gentamicina 40 Mg/Ml Sol/Inj IM/IV 1 Ml Amp Sulfato de Gentamicina 40 Mg/Ml Sol/Inj IM/IV Caixa C/100 Amp 1 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Santisa Registro M.S.: 1.0186.0034.002-1
445	1053	8.000	AMP	Glicose 50% 10 Ml Amp Glicose 50% IV Caixa C/200 Amp 10 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Samtec Registro M.S.: 1.5592.0006.004-7
446	13	502.000	CP	Glimepirida 2 Mg VO Cp Glimepirida 2 Mg Caixa C/450 Cp Sulcados (15 Blister C/30 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Cimed Registro M.S.: 1.4381.0146.003-1
471	778	87.000	CP	Ibuprofeno 300 Mg VO Cp Ibuvix 300 Mg Caixa C/500 Cp (50 Blisters C/10 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0134.033-4
484	63	69.000	CP	Mononitrato de Isossorbida 20 Mg VO Cp /Base Mononitrato de Isossorbida 20 Mg Caixa C/100 Cp (10 Blister C/10 Cp Revestidos) (Origem: Índia) Fabricante: Zydus Nikkho Registro M.S.: 1.5651.0008.003-2
487	236	25.000	CAPS	Itraconazol 100 Mg VO Cp Traxonol 100 Mg Caixa C/250 Cap (50 Blister C/5 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0009.004-0
526	57	294.179	CP	Loratadina 10 Mg VO Cp Loratamed 10 Mg Caixa C/360 Cp Sulcados (30 Blister C/12 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Cimed Registro M.S.: 1.4381.0041.007-1
544	604	495.000	CP	Meloxicam 15 Mg VO Cp Artritec 15 Mg Caixa C/500 Cp (50 Blister C/10 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Pharlab Registro M.S.: 1.4107.0032.004-9

555	922	348.000	CP	Cloridrato de Metoclopramida 10 Mg VO Cp Novosil 10 Mg Caixa C/500 Cp (25 Blister C/20 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Hipolabor Registro M.S.: 1.1343.0052.005-7
556	41	5.000	FRS	Cloridrato de Metoclopramida 4 MG/ML 10 Ml VO Fr Cloridrato de Metoclopramida 4 MG/ML Caixa C/96 Fr 10 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Mariol Registro M.S.: 1.6241.0004.003-1
563	913	3.000	F/A	Metronidazol 0,5% Sol/Inj Sistema Fechado IV 100 Ml FA Nidazofarma 0,5% Caixa C/60 Frascos Ampola Sistema Fechado IV 100 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Farmace Registro M.S.: 1.1085.0014.003-8
576	66	1.000	CP	Montelucaste de Sodio 10 Mg VO Cp Uniair 10 Mg Caixa C/30 Cp Revestidos (3 Blisters C/10 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0223.037-0
577	113	1.000	CP	Montelucaste de Sodio 5 Mg VO Cp Uniair 5 Mg Caixa C/30 Cp Mastigaveis (3 Blisters C/10 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0223.026-5
586	862	455.000	CP	Nifedipino 20 Mg VO Cp Nioxil 20 Mg Caixa C/450 Cp (15 Blisters C/30 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0028.005-2
588	45	562.000	CP	Nimesulida 100 Mg VO Cp Nimesulida 100 Mg Caixa C/600 Cp (50 Blisters C/12 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Cimed Registro M.S.: 1.4381.0177.003-9
606	527	650	FRS	Acidos Graxos Essenci/Oleo Cicatrizante/Almotolia 100 Ml Fr Dermaex Almotolia Frasco C/100 Ml Caixa/24 Frascos (Origem: Nacional) Fabricante: Nutriex Registro M.S.: 0.0804.5196.019-1

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner of the page.

611	38	1.999.872	CAPS	Omeprazol 20 Mg VO Cap Omeprazol 20 Mg Caixa C/560 Cap (40 Blister C/14 Caps) (Origem: Nacional) Fabricante: Prati Donaduzzi Registro M.S.: 1.2568.0169.007-6
629	61	198.094	CP	Paracetamol + Fosfato Codeína 500/30 Mg VO Cp Paracetamol + Fosfato Codeína 500/30 Mg Caixa C/96 Cp (16 Blister C/6 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0201.007-9
694	786	500	FRS	Cloridrato de Ranitidina 150 Mg/ 10 Ml 120 Ml VO Fr Cloridrato de Ranitidina 15 Mg/Ml 120 Ml + Copo Dosador Caixa C/70 Frascos (Origem: Nacional) Fabricante: Nativita Registro M.S.: 1.4761.0025.002-6
734	278	3.800	BIS	Sulfadiazina de Prata 10 Mg/ G 30 G Bis Sulfadiazina de Prata 10 Mg/G Creme Dermatologico Caixa C/100 Bisnagas C/30 G (Origem: Nacional) Fabricante: Prati Donaduzzi Registro M.S.: 1.2568.0037.010-8
756	298	500	FRS	Tartarato de Brimonidina 2 Mg/Ml Sol. Oftalmica 5 Ml Fr Tartarato de Brimonidina 2 Mg/ml Sol Oftalmica Frasco C/5 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0144.009-6
775	70	153.000	CP	Topiramato 50 Mg VO Cp /Isen Topiramato 50 Mg Caixa C/60 Cp (04 Blister C/15 Cp Revestidos) (Origem: Índia) Fabricante: Zydus Nikkho Registro M.S.: 1.5651.0031.001-1
780	133	500	FRS	Travoprostá 0,04 Mg/Ml Sol Oftalmica 2,5 Ml Fr Travoprostá 0,04 Mg/Ml Sol Oftalmica Frasco 2,5 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0209.001-3
823	1046	3.000	AMP	Hemitartarato de Norepinefrina 2 Mg/Ml Sol/Inj IV 4 Ml Amp Hemitartarato de Norepinefrina 2 Mg/Ml Sol/Inj IV Caixa C/50 Amp 4 Ml (Origem: Nacional) Fabricante: Hipolabor Registro M.S.: 1.1343.0126.003-2

833 860 500 SCH Acetilcisteína 600 Mg VO Sch
Cisteil 600 Mg Caixa C/50 Sachês 5 Gr (Origem: Nacional)
Fabricante: Geolab
Registro M.S.: 1.5423.0140.023-1

COMUNICADO

A empresa Inovamed Distribuidora de Medicamentos Ltda, vem por meio deste, comunicar que conforme dispõe a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 80 de 11 de maio de 2006, que institui que o procedimento de fracionamento de medicamentos é privativo de Farmácias e Drogarias legalmente habilitadas para este fim:

Art. 10. O procedimento de fracionamento de medicamentos de que trata esta resolução é privativo de farmácias e drogarias devidamente regularizadas junto aos órgãos de vigilância sanitária competentes, segundo a legislação vigente.

Conforme determina o artigo supra, à Licitada não é facultado fracionar medicamentos, mas trata-se de uma imposição, assim como a pena prevista para quem descumpri-lo:

Art. 35. O descumprimento das disposições contidas nesta resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo da responsabilidade civil, administrativa e penal cabíveis.

Seguindo as determinações legais e a fim de zelar pela qualidade, segurança, eficácia e integridade dos medicamentos distribuídos comunica que:

- Não serão fracionadas as embalagens dos medicamentos.

Os Medicamentos serão distribuídos exclusivamente em suas embalagens secundárias originais lacradas.

- A empresa compromete-se em divulgar as apresentações em estoque dos medicamentos licitados, através de sua proposta comercial e técnica, a fim de que sejam empenhados de forma correta, respeitando a quantidade contida nas embalagens.

- Nos casos em que a quantidade empenhada difira das apresentações propostas será gerada carta de ajuste de apresentação.

Estes procedimentos estão amparados na RDC 80/2006 e demais legislações sanitárias vigentes. Respeitando os Registros dos Medicamentos no Ministério da Saúde e as empresas detentoras dos mesmos.

Estamos a disposição para esclarecimento de dúvidas pelo telefone (54)3522-4273 ou rt@inovamed-rs.com.br com Farmacêutico André Miglioransa Da Lara.

(8507)

INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

ERECHIM, 21 de Dezembro de 2018

Atenciosamente





www.inovamed-rs.com.br

012904

ÍNDICE DOCUMENTOS

CONSÓRCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE (CONIMS) - PR
A/C SETOR DE LICITAÇÕES
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 33/2018

PROPOSTA

PROCURAÇÃO

- 1 BULAS
- 2 REGISTROS DOS PRODUTOS
- 3 SICAF
- 4 CONTRATO SOCIAL
- 5 CNH SÓCIOS
- 6 DECL. CONTA CORRENTE ANEXO VII
- 7 TERMO INDIC. PREPOSTO ANEXO VI
- 8 FALÊNCIA
- 9 BALANÇO + ÍNDICE
- 10 CNPJ
- 11 FEDERAL + INSS
- 12 ESTADUAL
- 13 MUNICIPAL
- 14 FGTS
- 15 CNDT
- 16 ALVARÁ LOCALIZAÇÃO E FUNC.
- 17 AFE/AE
- 18 ALVARÁ SANITÁRIO
- 19 CRF EMPRESA
- 20 ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA
- 21 DECL. EMBALAGEM ANEXO VIII
- 22 DECL. IMPEDITIVOS ANEXO III
- 23 DECL. MENORES ANEXO IV
- 24 DADOS CADASTRAIS DO FORNECEDOR

012905



INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
 CNPJ: 12.889.035/0001-02 - I.E.: 039/0157570 - I.M.: 37417
 RUA RUBENS DERKS 105 - INDUSTRIAL
 ERECHIM - RS
 CEP: 99706-300
 Telefone: 54 3522-4273
 E-mail: licitacao07@inovamed-rs.com.br
 www.inovamed-rs.com.br

Inovamed Com. de Medicamentos Ltda
 CNPJ 12 889 035/0001-02 I.E. 039/0157570
 Fone/Fax: (54) 3522 4273
 Rua Rubens Derks, 105-Lot. Rubens Derks
 B. Industrial CEP 99706-300 Erechim-RS

Página 001

ERECHIM - RS, 21 de Dezembro de 2018

À
 Consorcio Intermunicipal de Saude - CONIMS - PR
 Rua Osvaldo Aranha 376 -
 CEP: 85501-037
 PATO BRANCO - PR

Referência : Pregão Eletrônico N° 33/2018
 Data de Abertura dia 09/11/2018 às 09:00

Prezados Senhores,

Atendendo a licitação em referência apresentamos a seguir nossa proposta.

Condições gerais da proposta:

Validade da Proposta: 60 dias (Conforme Edital)
 Prazo de Entrega : 05 dias úteis (Conforme Edital)
 Pagamento : 30 dias (Conforme Edital)

Banco(s) para depósito:

BANCO DO BRASIL - Agência 8108-6 - Conta Corrente 61.027-5
 SICREDI - Agência 0217 - Conta Corrente 33029-1

DADOS DO RESPONSÁVEL PELA ASSINATURA DO CONTRATO

Jedinei Stievens
 Sócio Gerente
 Nacionalidade: Brasileiro
 Estado civil: Solteiro
 Profissão: Empresário
 RG: 1089436834 SJS/RS
 CPF: 004.421.050-70
 Endereço: Rua Rubens Derks, 105 - B. Distrito Industrial - CEP: 99706-300 - Erechim/RS
 Email: licitacao03@inovamed-rs.com.br

Item	Nosso Código	Qtde	Und	Descrição / Descrição Técnica / Observação	Preço Unitário R\$	Total Item R\$
002	53	17.472	FRS	Acebrofilina 50 Mg/5 Ml Adul 120 Ml VO Fr Acebrofilina 50 Mg/5 Ml Adulto Frasco C/120 Ml Caixa C/50 Frascos + Copo Dosador (Origem: Nacional) Fabricante: Cimed Registro M.S.: 1.4381.0131.003-8	4,226	73.836,67

Preço Unitário: QUATRO REAIS E DUZENTOS E VINTE E SEIS MILÉSIMOS DE REAL

Caroline C. Racoski
 RG 7/20814401
 CPF 035 737 120-88

Total Item: SETENTA E TRÊS MIL, OITOCENTOS E TRINTA E SEIS REAIS E SEISCENTOS E SETENTA E DOIS MILÉSIMOS DE REAL

014	714	56.000	CP	Aciclovir 200 Mg VO Cp	0,195	10.920,00
				Aciclovir 200 Mg Caixa C/30 Cp (2 Blisters C/15 Cp) (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Cimed		
				Registro M.S.: 1.4381.0181.005-7		

Preço Unitário: CENTO E NOVENTA E CINCO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DEZ MIL, NOVECENTOS E VINTE REAIS

035	1050	6.000	AMP	Água P/Injeção IV/IM 20 Ml Amp	0,28	1.680,00
				Água P/Injeção IV/IM Caixa C/200 Amp 20 Ml (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Samtec		
				Registro M.S.: 1.5592.0002.003-7		

Preço Unitário: VINTE E OITO CENTAVOS

Total Item: UM MIL, SEISCENTOS E OITENTA REAIS

056	11	188.160	CP	Cloridrato de Amiodarona 200 Mg VO Cp	0,304	57.200,64
				Amioron 200 Mg Caixa C/500 Cp Sulcados (50 Blister C/10 Cp) (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Geolab		
				Registro M.S.: 1.5423.0002.004-2		

Preço Unitário: TREZENTOS E QUATRO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: CINQUENTA E SETE MIL E DUZENTOS REAIS E SESSENTA E QUATRO CENTAVOS

067	917	30.000	CP	Aripiprazol 15 Mg VO Cp	0,941	28.230,00
				Kavium 15 Mg Caixa C/30 Cp (3 Blisters C/10 Cp) (Origem: Índia)		
				Fabricante: Zydus Nikkho		
				Registro M.S.: 1.5651.0059.002-2		

Preço Unitário: NOVECENTOS E QUARENTA E UM MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: VINTE E OITO MIL, DUZENTOS E TRINTA REAIS

073	181	33.000	CP	Atorvastatina Calcica 10 Mg VO Cp /Isen	0,176	5.808,00
				Atorvastatina Calcica 10 Mg Caixa C/90 Cp (06 Blisters C/15 Cp) (Origem Nacional)		
				Fabricante: Cimed		
				Registro M.S.: 1.4381.0173.006-1		

Preço Unitário: CENTO E SETENTA E SEIS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: CINCO MIL, OITOCENTOS E OITO REAIS

074	182	41.000	CP	Atorvastatina Calcica 20 Mg VO Cp /Isen	0,188	7.708,00
				Atorvastatina Calcica 20 Mg Caixa C/90 Cp (6 Blisters C/15 cp) (Origem Nacional)		
				Fabricante: Cimed		
				Registro M.S.: 1.4381.0173.070-3		

Preço Unitário: CENTO E OITENTA E OITO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: SETE MIL, SETECENTOS E OITO REAIS

080	553	60.000	CP	Azitromicina 500 Mg VO Cp	0,438	26.280,00
				Azitromicina Di - Hidratada 500 Mg Caixa C/300		
				Cp Revestidos (100 Blister C/3 Cp) (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Medquimica..		
				Registro M.S.: 1.0917.0097.003-6		

Preço Unitário: QUATROCENTOS E TRINTA E OITO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: VINTE E SEIS MIL, DUZENTOS E OITENTA REAIS

087	983	5.000	F/A	Benzi Procaina 300000 + Potassica 100000 UI	4,20	21.000,00
				Pó IM S/Dil F/A /Base		
				Penkaron 400.000 UI Pó/Inj IM Caixa C/100 F/A		
				(Origem: Nacional)		
				Fabricante: Blau Farmaceutica S/A		
				Registro M.S.: 1.1637.0115.004-1		

Preço Unitário: QUATRO REAIS E VINTE CENTAVOS

Total Item: VINTE E UM MIL REAIS

101	1146	4.000	BIS	Cetoconazol+Betametasona 20/0,64 Mg/G Creme	4,389	17.556,00
				30G Bis		
				Fungicort 20/0,64 Mg/G Creme 30 G Caixa C/1		
				Bisnaga (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Cifarma		
				Registro M.S.: 1.1560.0052.002-8		

Preço Unitário: QUATRO REAIS E TREZENTOS E OITENTA E NOVE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DEZESSETE MIL, QUINHENTOS E CINQUENTA E SEIS REAIS

104	1007	500	FRS	Bimatoprost 0,3 Mg/Ml Sol. Oftalmica 3 Ml Fr	18,409	9.204,50
				Bimatoprost 0,3 Mg/Ml Sol. Oftalmica C/3 ML		
				C/1 Frasco (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Geolab		
				Registro M.S.: 1.5423.0211.003-0		

Preço Unitário: DEZOITO REAIS E QUATROCENTOS E NOVE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: NOVE MIL, DUZENTOS E QUATRO REAIS E CINQUENTA CENTAVOS

116	834	37.000	AMP	Escopolamina + Dipirona 4/500 Mg/Ml Sol/Inj	1,252	46.324,00
				IM/IV 5 Ml Amp		
				Escopolamina + Dipirona 4/500 Mg/Ml 5 Ml Caixa		
				C/100 Amp (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Farmace		
				Registro M.S.: 1.1085.0026.003-3		

Preço Unitário: UM REAL E DUZENTOS E CINQUENTA E DOIS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: QUARENTA E SEIS MIL, TREZENTOS E VINTE E QUATRO REAIS

121	936	9.000	AMP	Butilbrometo de Escopolamina 20 Mg/Ml Sol/Inj	0,912	8.208,00
				IM/IV/SC 1 Ml Amp		
				Escopolamina 20 Mg/Ml IM/IV/SC Caixa C/100 Amp		
				1 Ml (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Farmace		

Caroline C. Racoski
 RG 7120814401
 CPF 035 737 120-88

Registro M.S.: 1.1085.0043.001-1

Preço Unitário: NOVECIENTOS E DOZE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: OITO MIL, DUZENTOS E OITO REAIS

157	1005	350	FRS	Carmelose Sódica 5 Mg/Ml Sol. Oftalmica 10 Ml Fr	8,45	2.957,50
				Acu Fresh 5 Mg/Ml Sol. Oftalmica C/10 ML C/1 Frasco (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Geolab		
				Registro M.S.: 1.5423.0230.002-6		

Preço Unitário: OITO REAIS E QUARENTA E CINCO CENTAVOS

Total Item: DOIS MIL, NOVECIENTOS E CINQUENTA E SETE REAIS E CINQUENTA CENTAVOS

176	206	2.000	FRS	Cetoconazol 20 Mg/Ml Shampoo 100 Ml Fr	3,949	7.898,00
				Cetoconazol 20 Mg/Ml Caixa C/80 Frascos 100 Ml (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Nativita		
				Registro M.S.: 1.4761.0020.002-9		

Preço Unitário: TRÊS REAIS E NOVECIENTOS E QUARENTA E NOVE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: SETE MIL, OITOCENTOS E NOVENTA E OITO REAIS

197	599	313.000	CP	Ciprofibrato 100 Mg Cp /Isen	0,243	76.059,00
				Ciprofibrato 100 Mg Caixa C/500 Cp (25 Blisters C/20 Cp) (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Geolab		
				Registro M.S.: 1.5423.0231.006-4		

Preço Unitário: DUZENTOS E QUARENTA E TRÊS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: SETENTA E SEIS MIL E CINQUENTA E NOVE REAIS

199	1008	1.000	FRS	Clor Ciprofloxacino + Dexametasona 0,35/0,1 % Sol Oftamica 5 Ml Fr	9,956	9.956,00
				Ciprixin Dexa 0,35/0,1 % Sol. Oftalmica C/5 ML C/1 Frasco (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Geolab		
				Registro M.S.: 1.5423.0158.001-7		

Preço Unitário: NOVE REAIS E NOVECIENTOS E CINQUENTA E SEIS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: NOVE MIL, NOVECIENTOS E CINQUENTA E SEIS REAIS

205	986	3.000	AMP	Citrato de Fentanila 0,05 Mg/Ml Sol/Inj IM/IV/ESPIHAL 10 Ml Amp	3,645	10.935,00
				Citrato de Fentanila 0,05 Mg/Ml Sol/Inj IM/IV Caixa C/50 Amp 10 Ml (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Hipolabor		
				Registro M.S.: 1.1343.0151.004-7		

Preço Unitário: TRÊS REAIS E SEISCENTOS E QUARENTA E CINCO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DEZ MIL, NOVECIENTOS E TRINTA E CINCO REAIS

260	69	23.000	CAPS	Cloridrato de Tansulosina 0,4 Mg VO Cp	0,902	20.746,00
				Cloridrato de Tansulosina 0,4 Mg Caixa C/20		
				Cap Lib. Prolongada (2 Blisters C/10 Cp)		
				(Origem: Nacional)		
				Fabricante: Geolab		
				Registro M.S.: 1.5423.0182.001-8		

Preço Unitário: NOVECENTOS E DOIS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: VINTE MIL, SETECENTOS E QUARENTA E SEIS REAIS

290	1029	1.000	FRS	Deltametrina 0,2 Mg/Ml Shampoo 100 Ml Fr	3,362	3.362,00
				Pediderm 20 Mg Caixa C/1 Frasco 100 Ml Shampoo		
				(Origem: Nacional)		
				Fabricante: Cifarma		
				Registro M.S.: 1.1560.0015.004-2		

Preço Unitário: TRÊS REAIS E TREZENTOS E SESENTA E DOIS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: TRÊS MIL, TREZENTOS E SESENTA E DOIS REAIS

300	596	500	FRS	Dexametasona+Neomicina+Polimixina B 1/3,5	5,377	2.688,50
				Mg/Ml+6000 UISol Of 5 Ml Fr		
				Maxiview 1/3,5 Mg/Ml + 6000 UI/Ml Sol Oft		
				Caixa C/1 Frasco C/5 Ml (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Geolab		
				Registro M.S.: 1.5423.0188.001-0		

Preço Unitário: CINCO REAIS E TREZENTOS E SETENTA E SETE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DOIS MIL, SEISCENTOS E OITENTA E OITO REAIS E CINQUENTA CENTAVOS

310	18	184.080	CP	Maleato de Dexclorfeniramina 2 Mg VO Cp	0,062	11.412,96
				Hystin 2 Mg Caixa C/500 Cp (50 Blister C/10		
				Cp) (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Geolab		
				Registro M.S.: 1.5423.0012.002-0		

Preço Unitário: SESENTA E DOIS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: ONZE MIL, QUATROCENTOS E DOZE REAIS E NOVENTA E SEIS CENTAVOS

312	980	300	BIS	Dexpanthenol 50 Mg/G 30 G Uso Tópico Bis	4,08	1.224,00
				Dexprotenol 50 Mg/G Pom Derm 30 G Caixa C/1		
				Bisnagas (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Prati Donaduzzi		
				Registro M.S.: 1.2568.0245.001-1		

Preço Unitário: QUATRO REAIS E OITO CENTAVOS

Total Item: UM MIL, DUZENTOS E VINTE E QUATRO REAIS

318	729	225.120	CP	Diazepam 5 Mg VO Cp	0,055	12.381,60
				Santiazepam 5 Mg Caixa C/ 1.000 Cp Sulcados		
				(100 Blisters C/10 Cp) (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Santisa		
				Registro M.S.: 1.0186.0019.010-0		

Preço Unitário: CINQUENTA E CINCO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DOZE MIL, TREZENTOS E OITENTA E UM REAIS E SESSENTA CENTAVOS

321	3	187.000	CP	Diclofenaco Potassico 50 Mg VO Cp Poltax 50 Mg Caixa C/500 Cp Revestidos (25 Blister C/20 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0026.007-8	0,049	9.163,00
-----	---	---------	----	--	-------	----------

Preço Unitário: QUARENTA E NOVE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: NOVE MIL, CENTO E SESSENTA E TRÊS REAIS

333	713	2.000	FRS	Dimenidrinato + Cloridrato de Piridoxina 25/5 Mg 20 Ml VO Fr Nausilon B6 25/5 Mg 20 Ml Caixa C/ 1 Fr (Origem: Nacional) Fabricante: Cifarma Registro M.S.: 1.1560.0078.004-6	2,54	5.080,00
-----	-----	-------	-----	---	------	----------

Preço Unitário: DOIS REAIS E CINQUENTA E QUATRO CENTAVOS

Total Item: CINCO MIL E OITENTA REAIS

335	800	500.000	CP	Diosmina + Hesperidina 450/50 Mg VO Cp Variflux 450/50 Mg Caixa C/500 Cp (Origem: Nacional) Fabricante: Cifarma Registro M.S.: 1.1560.0191.004-0	0,296	148.000,00
-----	-----	---------	----	--	-------	------------

Preço Unitário: DUZENTOS E NOVENTA E SEIS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: CENTO E QUARENTA E OITO MIL REAIS

345	54	5.000	CP	Divalproato de Sodio 250 Mg VO Cp Divalproato de Sodio 250 Mg Caixa C/20 Cp Rev. Enterico (Origem: Índia) Fabricante: Zydus Nikkho Registro M.S.: 1.5651.0028.001-5	0,408	2.040,00
-----	----	-------	----	---	-------	----------

Preço Unitário: QUATROCENTOS E OITO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DOIS MIL E QUARENTA REAIS

346	55	10.000	CP	Divalproato de Sodio 500 Mg VO Cp Divalproato de Sodio 500 Mg Caixa C/20 Cp (Origem: Índia) Fabricante: Zydus Nikkho Registro M.S.: 1.5651.0028.002-3	0,646	6.460,00
-----	----	--------	----	---	-------	----------

Preço Unitário: SEISCENTOS E QUARENTA E SEIS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: SEIS MIL, QUATROCENTOS E SESSENTA REAIS

349	806	500	AMP	Cloridrato de Dobutamina 12,5 Mg/Ml Sol/Inj IV 20 ml Amp Dobutariston 12,5 Mg/Ml Sol/Inj IV Caixa C/20 Amp 20 ml (Origem: Nacional) Fabricante: Blau Farmaceutica S/A Registro M.S.: 1.1637.0085.001-5	5,472	2.736,00
-----	-----	-----	-----	---	-------	----------

Preço Unitário: CINCO REAIS E QUATROCENTOS E SETENTA E DOIS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DOIS MIL, SETECENTOS E TRINTA E SEIS REAIS

355	93	268.000	CP	Mesilato de Doxazosina 4 Mg VO Cp	0,311	83.348,00
				Mesilato de Doxazosina 4 Mg Frasco C/30 Cp		
				Sulcados (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Merck		
				Registro M.S.: 1.0089.0277.007-2		

Preço Unitário: TREZENTOS E ONZE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: OITENTA E TRÊS MIL, TREZENTOS E QUARENTA E OITO REAIS

364	2	1.023.000	CP	Maleato de Enalapril 20 Mg VO Cp	0,037	37.851,00
				Maleato de Enalapril 20 Mg Caixa C/500 Cp		
				Sulcados (25 Blister C/20 Cp) (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Onefarma/Cimed		
				Registro M.S.: 1.0481.0098.016-3		

Preço Unitário: TRINTA E SETE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: TRINTA E SETE MIL, OITOCENTOS E CINQUENTA E UM REAIS

365	9	173.000	CP	Maleato de Enalapril 5 Mg VO Cp	0,049	8.477,00
				Maleato de Enalapril 5 Mg C/500 Cp Sulcados		
				(25 Blister C/20 Cp) (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Onefarma/Cimed		
				Registro M.S.: 1.0481.0098.024-4		

Preço Unitário: QUARENTA E NOVE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: OITO MIL, QUATROCENTOS E SETENTA E SETE REAIS

373	344	14.000	CP	Espironolactona 100 Mg VO Cp	0,365	5.110,00
				Espironolactona 100 Mg Caixa C/500 Cp (25		
				Blisters C/20 Cp) (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Hipolabor		
				Registro M.S.: 1.1343.0155.003-0		

Preço Unitário: TREZENTOS E SESSENTA E CINCO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: CINCO MIL, CENTO E DEZ REAIS

388	22	5.000	CX	Acetato de Ciproterona + Etinilestradiol	1,90	9.500,00
				2/0,035 Mg VO Cp		
				Ferane 35 2/0,035 Mg Caixa C/21 Cp (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Mabra		
				Registro M.S.: 1.7794.0007.001-9		

Preço Unitário: UM REAL E NOVENTA CENTAVOS

Total Item: NOVE MIL E QUINHENTOS REAIS

402	227	7.000	FRS	Bromidrato de Fenoterol 5 Mg/Ml Sol Oral e	2,84	19.880,00
				Inalatorio 20 Ml Fr		
				Bromidrato de Fenoterol 5 Mg/Ml Caixa C/200		
				Frascos 20 Ml (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Hipolabor		
				Registro M.S.: 1.1343.0164.002-1		

Preço Unitário: DOIS REAIS E OITENTA E QUATRO CENTAVOS

Total Item: DEZENOVE MIL, OITOCENTOS E OITENTA REAIS

407	15	500.000	CP	Finasterida 5 Mg VO Cp	0,249	124.500,00
Finasterida 5 Mg Caixa C/30 Cp (2 Blister C/15 Cp) (Origem: Nacional)						
Fabricante: Merck						
Registro M.S.: 1.0089.0337.001-9						

Preço Unitário: DUZENTOS E QUARENTA E NOVE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: CENTO E VINTE E QUATRO MIL E QUINHENTOS REAIS

408	1039	1.000	AMP	Fitomenadiona (Vit. K) 10 Mg/Ml Sol/Inj IM/SC	1,215	1.215,00
1 Ml Amp						
Eskavit 10 Mg/Ml Sol/Inj IM/SC Caixa C/50 Amp						
1 Ml (Origem: Nacional)						
Fabricante: Hipolabor						
Registro M.S.: 1.1343.0129.002-0						

Preço Unitário: UM REAL E DUZENTOS E QUINZE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: UM MIL, DUZENTOS E QUINZE REAIS

436	724	600	AMP	Sulfato de Gentamicina 40 Mg/Ml Sol/Inj IM/IV	0,928	556,80
1 Ml Amp						
Sulfato de Gentamicina 40 Mg/Ml Sol/Inj IM/IV						
Caixa C/100 Amp 1 Ml (Origem: Nacional)						
Fabricante: Santisa						
Registro M.S.: 1.0186.0034.002-1						

Preço Unitário: NOVECENTOS E VINTE E OITO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: QUINHENTOS E CINQUENTA E SEIS REAIS E OITENTA CENTAVOS

445	1053	8.000	AMP	Glicose 50% 10 Ml Amp	0,209	1.672,00
Glicose 50% IV Caixa C/200 Amp 10 Ml (Origem: Nacional)						
Fabricante: Samtec						
Registro M.S.: 1.5592.0006.004-7						

Preço Unitário: DUZENTOS E NOVE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: UM MIL, SEISCENTOS E SETENTA E DOIS REAIS

446	13	502.000	CP	Glimepirida 2 Mg VO Cp	0,069	34.638,00
Glimepirida 2 Mg Caixa C/450 Cp Sulcados (15 Blister C/30 Cp) (Origem: Nacional)						
Fabricante: Cimed						
Registro M.S.: 1.4381.0146.003-1						

Preço Unitário: SESENTA E NOVE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: TRINTA E QUATRO MIL, SEISCENTOS E TRINTA E OITO REAIS

471	778	87.000	CP	Ibuprofeno 300 Mg VO Cp	0,129	11.223,00
Ibuvix 300 Mg Caixa C/500 Cp (50 Blisters C/10 Cp) (Origem: Nacional)						
Fabricante: Geolab						
Registro M.S.: 1.5423.0134.033-4						

Preço Unitário: CENTO E VINTE E NOVE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: ONZE MIL, DUZENTOS E VINTE E TRÊS REAIS

484	63	69.000	CP	Mononitrato de Isossorbida 20 Mg VO Cp /Base Mononitrato de Isossorbida 20 Mg Caixa C/100 Cp (10 Blister C/10 Cp Revestidos) (Origem: Índia) Fabricante: Zydus Nikkho Registro M.S.: 1.5651.0008.003-2	0,092	6.348,00
-----	----	--------	----	---	-------	----------

Preço Unitário: NOVENTA E DOIS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: SEIS MIL, TREZENTOS E QUARENTA E OITO REAIS

487	236	25.000	CAPS	Itraconazol 100 Mg VO Cp Traxonol 100 Mg Caixa C/250 Cap (50 Blister C/5 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0009.004-0	0,719	17.975,00
-----	-----	--------	------	---	-------	-----------

Preço Unitário: SETECENTOS E DEZENOVE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DEZESSETE MIL, NOVECENTOS E SETENTA E CINCO REAIS

526	57	294.179	CP	Loratadina 10 Mg VO Cp Loratamed 10 Mg Caixa C/360 Cp Sulcados (30 Blister C/12 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Cimed Registro M.S.: 1.4381.0041.007-1	0,041	12.061,34
-----	----	---------	----	---	-------	-----------

Preço Unitário: QUARENTA E UM MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DOZE MIL E SESSENTA E UM REAIS E TREZENTOS E TRINTA E NOVE MILÉSIMOS DE REAL

544	604	495.000	CP	Meloxicam 15 Mg VO Cp Artritec 15 Mg Caixa C/500 Cp (50 Blister C/10 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Pharlab Registro M.S.: 1.4107.0032.004-9	0,103	50.985,00
-----	-----	---------	----	--	-------	-----------

Preço Unitário: CENTO E TRÊS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: CINQUENTA MIL, NOVECENTOS E OITENTA E CINCO REAIS

555	922	348.000	CP	Cloridrato de Metoclopramida 10 Mg VO Cp Novosil 10 Mg Caixa C/500 Cp (25 Blister C/20 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Hipolabor Registro M.S.: 1.1343.0052.005-7	0,097	33.756,00
-----	-----	---------	----	--	-------	-----------

Preço Unitário: NOVENTA E SETE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: TRINTA E TRÊS MIL, SETECENTOS E CINQUENTA E SEIS REAIS

556	41	5.000	FRS	Cloridrato de Metoclopramida 4 MG/ml 10 ml VO Fr Cloridrato de Metoclopramida 4 MG/ml Caixa C/96 Fr 10 ml (Origem: Nacional) Fabricante: Mariol Registro M.S.: 1.6241.0004.003-1	0,57	2.850,00
-----	----	-------	-----	---	------	----------

Preço Unitário: CINQUENTA E SETE CENTAVOS

Total Item: DOIS MIL, OITOCENTOS E CINQUENTA REAIS

563	913	3.000	F/A	Metronidazol 0,5% Sol/Inj Sistema Fechado IV 100 Ml FA Nidazofarma 0,5% Caixa C/60 Frascos Ampola Sistema Fechado IV 100 ML (Origem: Nacional) Fabricante: Farmace Registro M.S.: 1.1085.0014.003-8	2,07	6.210,00
-----	-----	-------	-----	--	------	----------

Preço Unitário: DOIS REAIS E SETE CENTAVOS

Total Item: SEIS MIL, DUZENTOS E DEZ REAIS

576	66	1.000	CP	Montelucaste de Sodio 10 Mg VO Cp Uniair 10 Mg Caixa C/30 Cp Revestidos (3 Blisters C/10 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0223.037-0	0,446	446,00
-----	----	-------	----	---	-------	--------

Preço Unitário: QUATROCENTOS E QUARENTA E SEIS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: QUATROCENTOS E QUARENTA E SEIS REAIS

577	113	1.000	CP	Montelucaste de Sodio 5 Mg VO Cp Uniair 5 Mg Caixa C/30 Cp Mastigaveis (3 Blisters C/10 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0223.026-5	0,38	380,00
-----	-----	-------	----	--	------	--------

Preço Unitário: TRINTA E OITO CENTAVOS

Total Item: TREZENTOS E OITENTA REAIS

586	862	455.000	CP	Nifedipino 20 Mg VO Cp Nioxil 20 Mg Caixa C/450 Cp (15 Blisters C/30 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Geolab Registro M.S.: 1.5423.0028.005-2	0,049	22.295,00
-----	-----	---------	----	---	-------	-----------

Preço Unitário: QUARENTA E NOVE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: VINTE E DOIS MIL, DUZENTOS E NOVENTA E CINCO REAIS

588	45	562.000	CP	Nimesulida 100 Mg VO Cp Nimesulida 100 Mg Caixa C/600 Cp (50 Blisters C/12 Cp) (Origem: Nacional) Fabricante: Cimed Registro M.S.: 1.4381.0177.003-9	0,053	29.786,00
-----	----	---------	----	--	-------	-----------

Preço Unitário: CINQUENTA E TRÊS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: VINTE E NOVE MIL, SETECENTOS E OITENTA E SEIS REAIS

606	527	650	FRS	Acidos Graxos Essenci/Oleo Cicatrizante/Almotolia 100 Ml Fr Dermaex Almotolia Frasco C/100 Ml Caixa/24 Frascos (Origem: Nacional) Fabricante: Nutriex Registro M.S.: 0.0804.5196.019-1	1,938	1.259,70
-----	-----	-----	-----	---	-------	----------

Preço Unitário: UM REAL E NOVECENTOS E TRINTA E OITO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: UM MIL, DUZENTOS E CINQUENTA E NOVE REAIS E SETENTA CENTAVOS

611	38	1.999.872	CAPS	Omeprazol 20 Mg VO Cap	0,055	109.992,96
				Omeprazol 20 Mg Caixa C/560 Cap (40 Blister C/14 Caps) (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Prati Donaduzzi		
				Registro M.S.: 1.2568.0169.007-6		

Preço Unitário: CINQUENTA E CINCO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: CENTO E NOVE MIL, NOVECENTOS E NOVENTA E DOIS REAIS E NOVENTA E SEIS CENTAVOS

629	61	198.094	CP	Paracetamol + Fosfato Codeína 500/30 Mg VO Cp	0,278	55.070,13
				Paracetamol + Fosfato Codeína 500/30 Mg Caixa C/96 Cp (16 Blister C/6 Cp) (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Geolab		
				Registro M.S.: 1.5423.0201.007-9		

Preço Unitário: DUZENTOS E SETENTA E OITO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: CINQUENTA E CINCO MIL E SETENTA REAIS E CENTO E TRINTA E DOIS MILÉSIMOS DE REAL

694	786	500	FRS	Cloridrato de Ranitidina 150 Mg/ 10 Ml 120 Ml VO Fr	3,752	1.876,00
				Cloridrato de Ranitidina 15 Mg/Ml 120 Ml + Copo Dosador Caixa C/70 Frascos (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Nativita		
				Registro M.S.: 1.4761.0025.002-6		

Preço Unitário: TRÊS REAIS E SETECENTOS E CINQUENTA E DOIS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: UM MIL, OITOCENTOS E SETENTA E SEIS REAIS

734	278	3.800	BIS	Sulfadiazina de Prata 10 Mg/ G 30 G Bis	3,101	11.783,80
				Sulfadiazina de Prata 10 Mg/G Creme Dermatologico Caixa C/100 Bisnagas C/30 G (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Prati Donaduzzi		
				Registro M.S.: 1.2568.0037.010-8		

Preço Unitário: TRÊS REAIS E CENTO E UM MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: ONZE MIL, SETECENTOS E OITENTA E TRÊS REAIS E OITENTA CENTAVOS

756	298	500	FRS	Tartarato de Brimonidina 2 Mg/Ml Sol. Oftalmica 5 Ml Fr	4,386	2.193,00
				Tartarato de Brimonidina 2 Mg/ml Sol Oftalmica Frasco C/5 Ml (Origem: Nacional)		
				Fabricante: Geolab		
				Registro M.S.: 1.5423.0144.009-6		

Preço Unitário: QUATRO REAIS E TREZENTOS E OITENTA E SEIS MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DOIS MIL, CENTO E NOVENTA E TRÊS REAIS

775	70	153.000	CP	Topiramato 50 Mg VO Cp /Isen	0,1519	23.240,70
Topiramato 50 Mg Caixa C/60 Cp (04 Blister						
C/15 Cp Revestidos) (Origem: Índia)						
Fabricante: Zydus Nikkho						
Registro M.S.: 1.5651.0031.001-1						

Preço Unitário: UM MIL, QUINHENTOS E DEZENOVE DÉCIMOS DE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: VINTE E TRÊS MIL, DUZENTOS E QUARENTA REAIS E SETENTA CENTAVOS

780	133	500	FRS	Travoprosta 0,04 Mg/Ml Sol Oftamica 2,5 Ml Fr	12,587	6.293,50
Travoprosta 0,04 Mg/Ml Sol Oftalmica Frasco						
2,5 Ml (Origem: Nacional)						
Fabricante: Geolab						
Registro M.S.: 1.5423.0209.001-3						

Preço Unitário: DOZE REAIS E QUINHENTOS E OITENTA E SETE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: SEIS MIL, DUZENTOS E NOVENTA E TRÊS REAIS E CINQUENTA CENTAVOS

823	1046	3.000	AMP	Hemitartarato de Norepinefrina 2 Mg/Ml Sol/Inj	1,944	5.832,00
IV 4 Ml Amp						
Hemitartarato de Norepinefrina 2 Mg/Ml Sol/Inj						
IV Caixa C/50 Amp 4 Ml (Origem: Nacional)						
Fabricante: Hipolabor						
Registro M.S.: 1.1343.0126.003-2						

Preço Unitário: UM REAL E NOVECENTOS E QUARENTA E QUATRO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: CINCO MIL, OITOCENTOS E TRINTA E DOIS REAIS

833	860	500	SCH	Acetilcisteína 600 Mg VO Sch	0,769	384,50
Cisteil 600 Mg Caixa C/50 Sachês 5 Gr (Origem:						
Nacional)						
Fabricante: Geolab						
Registro M.S.: 1.5423.0140.023-1						

Preço Unitário: SETECENTOS E SESSENTA E NOVE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: TREZENTOS E OITENTA E QUATRO REAIS E CINQUENTA CENTAVOS

Valor Total da Proposta R\$: 1.386.044,80 - UM MILHÃO, TREZENTOS E OITENTA E SEIS MIL E QUARENTA E QUATRO REAIS E OITENTA CENTAVOS

Declaramos que a validade dos produtos é de 75% de sua totalidade.

Declaramos que nos sujeitamos às normas do presente Edital, à Lei Federal nº 8.666/93 e suas alterações, bem como as demais Leis, Decretos, Portarias e Resoluções cujas as normas incidam sobre a presente Licitação.

Os Produtos cotados apresentam seus preços livres de impostos, taxas e frete.

Todos os produtos cotados possuem registro junto ao Ministério da Saúde.

A presente proposta está amparada pela Lei de Responsabilidade Fiscal n.101 de 04/05/00 e o descumprimento do pagamento conforme previsto em Edital é passível de punição ao administrador público.

Agradecemos a oportunidade e nos colocamos à disposição dos Senhores para dirimir quaisquer dúvidas que se fizerem necessárias para um melhor entendimento de nossa proposta.

Caroline C. Racoski
RG 7120814401
CPF 035 737 120-88

012917



Inovamed Com. de Medicamentos Ltda
CNPJ 12 889 035/0001-02 I.E. 039/0157570
Fone/Fax: (54) 3522 4273
Rua Rubens Derks, 105-Lot. Rubens Derks
B. Industrial CEP 99706-300 Erechim-RS

Página 013

Atenciosamente

Caroline C. Racoski
Cargo: Auxiliar de Licitação
RG : 7120814401 SSP/DI RS
CPF: 035.737.120-88

Caroline C. Racoski
RG 7120814401
CPF 035 737 120-88

012918

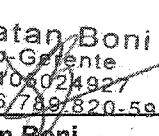
PROCURAÇÃO

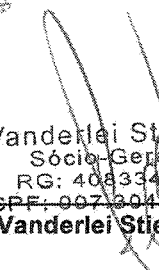
OUTORGANTE: INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, pessoa jurídica, inscrita no CNPJ sob o nº 12.889.035/0001-02, sediada da Rua Rubens Derks, Nº 105, Loteamento Rubens Derks bairro Industrial, Erechim/RS, por intermédio de seus representantes legais, Sr. Jhonatan Boni, brasileiro, solteiro, empresário, inscrito no CPF sob o nº 016.789.820-59 e Carteira de Identidade nº 2105024927 SSP/RS, Sr. Vanderlei Stievens, brasileiro, solteiro, empresário, inscrito no CPF sob o nº 007.304.360-55, Carteira de Identidade nº 4083341612 SSP/RS e Sr. Sedinei Roberto Stievens, brasileiro, solteiro, empresário, inscrito no CPF sob o nº 004.421.050-70, Carteira de Identidade 1089436834 SSP/RS.


OUTORGADO: CAROLINE CRISTINA RACOSKI, brasileira, solteira, Supervisora de Licitação, regularmente inscrito no CPF sob o nº 035.737.120-88 e Carteira de Identidade nº 7120814401 SSP/DI RS, residente e domiciliada na Rua Giacomo Luiz Berticelli, Nº 717, Maria Clara, Erechim-RS, CEP 99705-717.

PODERES: Pelo presente instrumento particular de procuração, os Outorgantes nomeiam e constituem a Outorgada sua bastante procuradora dentro do território nacional, para o fim específico de representá-la em processos licitatórios com fins comerciais atinentes a atividade da Outorgante, estando autorizada a manifestar-se verbalmente, assinar atas, renunciar e interpor recursos em licitações presenciais e eletrônicas, assinar, retirar e entregar propostas, declarações e demais documentos que se façam necessários a sua habilitação e praticar demais atos pertinentes ao certame, impreterivelmente até o dia 31 (trinta e um) do mês de Dezembro do ano de 2019 (dois mil e dezenove).

Erechim/RS, 04 de Dezembro de 2018.


Jhonatan Boni
Sócio-Gerente
RG: 2105024927
CPF: 016.789.820-59
Jhonatan Boni


Vanderlei Stievens
Sócio-Gerente
RG: 4083341612
CPF: 007.304.360-55
Vanderlei Stievens


Sedinei R. Stievens
Sócio-Gerente
RG/1089436834
CPF 004 421 050-70
Sedinei R. Stievens

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
 E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 05.879-0
 A Promover Especialmente: Rua, Cartão e E-mail: José Venâncio - CEP 99700-014 - Erechim - RS - Fone: (54) 3321.5772 - Fax: (54) 3321.5772

Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V, 8º, 41º e 52º da Lei Federal 8.933/1994 e Art. 9º Inc. XII da Lei Estadual 9.721/2008 autentico a presente assinatura digitalizada, acompanhada pela documentação acostada e conferida neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 40370412181259260080-2; Data: 04/12/2018 13:01:33

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHW11293-VLBC
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valdir de Miranda Devalco
 Titular

Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

012919

[Handwritten mark]

2º TABELIONATO
 Bel. Waldir Ailton Timm - Tabelião
 Rua Itália, 110 - 99700-014 - Erechim - RS - Fone: (54) 3321.5772
 E-mail: tabelionato@timt.net.br

Reconheço a autenticidade da firma de **Sedinei Roberto Stevens** que assina por **INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**, indicada com a seta.

Em testemunho da verdade.
 Erechim, 4 de dezembro de 2018 855840 - 33852
 Emol: R\$ 4,60 + Selo digital: R\$ 1,40 0183.01.1800002.47864

*Bel. Analice Cavalli
 Escrevente Autorizada
 2º TABELIONATO - ERECHIM-RS*

2º TABELIONATO
 Bel. Waldir Ailton Timm - Tabelião
 Rua Itália, 110 - 99700-014 - Erechim - RS - Fone: (54) 3321.5772
 E-mail: tabelionato@timt.net.br

Reconheço a autenticidade da firma de **Jhonatan Boni** que assina por **INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**, indicada com a seta.

Em testemunho da verdade.
 Erechim, 4 de dezembro de 2018 855840 - 32949
 Emol: R\$ 4,60 + Selo digital: R\$ 1,40 0183.01.1800002.47865

*Bel. Analice Cavalli
 Escrevente Autorizada
 2º TABELIONATO - ERECHIM-RS*

2º TABELIONATO
 Bel. Waldir Ailton Timm - Tabelião
 Rua Itália, 110 - 99700-014 - Erechim - RS - Fone: (54) 3321.5772
 E-mail: tabelionato@timt.net.br

Reconheço a autenticidade da firma de **Vanderlei Stevens** que assina por **INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**, indicada com a seta.

Em testemunho da verdade.
 Erechim, 4 de dezembro de 2018 855840 - 34566
 Emol: R\$ 4,60 + Selo digital: R\$ 1,40 0183.01.1800002.47866

*Bel. Analice Cavalli
 Escrevente Autorizada
 2º TABELIONATO - ERECHIM-RS*

[Handwritten initials and marks]

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888
PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA
DE JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br

012920



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital*¹ ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes³.

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB N° 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-X1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA1** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA1** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **04/12/2018 14:46:15 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa **INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA1** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 1126528

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **04/12/2019 13:02:43 (hora local)**.

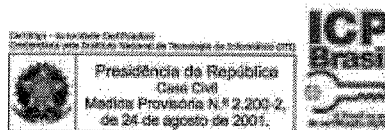
¹**Código de Autenticação Digital:** 40370412181259260080-1 a 40370412181259260080-2

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ N° 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b72ec50f1ce1fff027da016b0d97414f1b86fb1bae5589918919cd47868d0f165d360a502598a4b64b936683b44a5523aaf11e4cd6e435143ba4b81f14486f719



Handwritten signatures and date: 04/12/2018 15:48

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0
 R. Presidente Epitácio Pessoa, 114 - Santa Célia Leste - João Pessoa/PB - CEP 53030-000 - Fone: (33) 3343-0414 - Fax: (33) 3343-0415

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 3º, 3º e 7º inc. V B; 41 e 52 da Lei Federal 8.935/1994 e Art. 6º inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 40370312181438450989-1; Data: 03/12/2018 14:44:30

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal O: AHV16302-5Z2J;
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

De: *Valéria de Alencar Cavalcanti*
 Titular

Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.us.br>

012921

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
 MINISTÉRIO DAS CIDADES
 DEPARTAMENTO NACIONAL DE TRANSPORTES
 CARTEIRA NACIONAL DE HABILITAÇÃO

NOME
 CAROLINE CRISTINA RACOSKI

DOC. IDENTIDADE / ORG. EMISSOR / UF
 7120814401 SSP/DI RS

CPF 035.737.120-88 **DATA NASCIMENTO** 21/01/1998

FILIAÇÃO
 LUIZ ANTONIO RACOSKI
 ETELVINA DA SILVA RACOSKI

PERMISSÃO **ACC** **CAT. HAB**
 B D

Nº REGISTRO 06669083917 **VALIDADE** 26/01/2021 **1ª HABILITAÇÃO** 28/07/2016

OBSERVAÇÕES

Caroline Racoski
 LOCAL: ERECHIM, RS DATA EMISSÃO: 01/08/2017

Valéria de Alencar Cavalcanti
 Titular
 68454524280
 ASSINATURA DO EMISSOR: RS196669707

RIO GRANDE DO SUL

VALIDA EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL 1518041856

PROIBIDO PLASTIFICAR 1518041856

(Handwritten marks and signatures)

012922

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888
PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA
DE JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital*¹ ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes².

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB N° 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-X1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA1** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA1** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **04/12/2018 12:35:14 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa **INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA1** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 1125569

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **03/12/2019 14:45:19 (hora local)**.

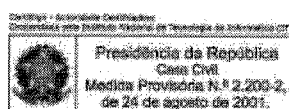
¹**Código de Autenticação Digital:** 40370312181438450989-1

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ N° 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b72ec50f1ce1fff027da016b0d97414f1ce0ec950c0c85bb47c2df2a9c7da4bf7d360a502598a4b64b936683b44a5523aac876460bc47f583d9c80023e72edf40



Handwritten signatures and date: 04/12/2018 13:37

012923



INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
CNPJ 12.889.035/0001-02
Rua Rubens Derks, 105 – Distrito Industrial
Erechim/RS
Fone: (54) 3522 4273
inovamed@inovamed-rs.com.br

BULAS DOS MEDICAMENTOS

[Handwritten signatures and initials]

012924

[Handwritten signature]



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



002

ACEBROFILINA

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

XAROPE

25 MG/ 5 ML e 50 MG/ 5 ML

[Handwritten signatures and initials]



Modelo de Bula PROFISSIONAL



I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

acebrofilina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

USO ADULTO

Xarope adulto de 50 mg/ 5 mL: frasco com 120 mL + copo-medida.

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

Xarope pediátrico de 25 mg/ 5 mL: frasco com 120 mL + copo-medida.

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada 5 mL de xarope adulto contém:

acebrofilina..... 50 mg

Excipientes*q.s.p..... 5 mL

*ciclamato de sódio, glicerina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, aroma de framboesa, corante vermelho ponceaux, citrato de sódio e água purificada.

Cada 5 mL de xarope pediátrico contém:

acebrofilina..... 25 mg

Excipientes*q.s.p..... 5 mL

*ciclamato de sódio, glicerina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, aroma de framboesa, corante vermelho ponceaux, citrato de sódio e água purificada.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Acebrofilina é indicada como broncodilatador, mucolítico e expectorante.

Tratamento sintomático e preventivo das patologias agudas e crônicas do aparelho respiratório caracterizadas por fenômenos de hipersecreção e broncoespasmo, tais como: bronquite obstrutiva ou asmática, asma brônquica, traqueobronquite, broncopneumonias, bronquiectasias, pneumoconioses, rinfaringites, laringotraqueites, enfisema pulmonar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A acebrofilina foi clinicamente testada como uma droga broncodilatadora e mucorreguladora em mais de 5000 pacientes em muitos países europeus e latino-americanos. Sua eficácia foi demonstrada no tratamento de bronquite obstrutiva crônica e em asma brônquica e bronquite asmática. A tolerabilidade da acebrofilina foi boa em todas as experimentações clínicas em fase III.

Recentemente, um estudo brasileiro com cerca de 4500 crianças tratadas em condições mórbidas agudas do sistema respiratório, teve como objetivo melhor definir o perfil da tolerabilidade, padrão de efeitos colaterais e a relação risco benefício da acebrofilina. Um total de 4500 indivíduos com bronquite aguda (tipo catarral, espasmódica ou asmática), foram selecionados entre pacientes pediátricos com 1 a 12 anos de idade, que necessitavam de um tratamento apropriado broncodilatador e mucorregulador.

O tratamento com acebrofilina foi eficaz na melhora dos sintomas relacionados ao broncoespasmo, com melhora tanto na sibilância como na dispnéia em 91.1% dos pacientes. A sibilância e a dispnéia desapareceram em 67% e 75% dos casos, respectivamente. Os valores correspondentes para tosse e expectoração foram 11% e 53% respectivamente. No início, a condição clínica geral foi estimada como boa em 43% dos pacientes. No fim do tratamento, 88% dos pacientes restantes melhoraram clinicamente.

No organismo, a acebrofilina se dissocia em teofilina e ambroxol. O ambroxol tem sido proposto como uma ferramenta terapêutica no tratamento de doenças pulmonares. Estudos avaliaram a eficácia do tratamento com ambroxol na secreção de IL-12 e IL-10 de macrófagos alveolares obtidos por lavagem alveolar. A IL tem um papel fundamental na resistência do hospedeiro à infecções e no desenvolvimento de células do tipo TH-1. Segundo este estudo, o tratamento com ambroxol é capaz de elevar a secreção de IL-12 induzida por lipopolisacarídeos, sugerindo que este tratamento atue promovendo e elevando a resposta inflamatória e imunológica mediada por células do tipo TH-1.

O tratamento com ambroxol também foi verificado em pacientes com bronquite crônica. Pacientes tratados durante três semanas com ambroxol apresentaram melhora nos sintomas da bronquite com diminuição da inflamação, diminuição da hiperplasia das células da camada basal e revitalização do epitélio. Dessa forma, é preconizado que o tratamento com ambroxol é um efetivo agente que pode ser utilizado como monoterapia no controle dos sintomas da bronquite.

A eficácia e tolerabilidade do teofilinato de ambroxol por via oral na dose de 200mg/dia foi avaliado num estudo realizado em 48 pacientes que apresentavam hipersecreção brônquica. Como resultado foi observado a fluidificação do muco, induzido pela medicação, com uma melhora marcada da sintomatologia clínica e dos efeitos benéficos sobre a função respiratória destes pacientes.

A eficácia e tolerabilidade da acebrofilina na dose de 200 mg/dia, na terapia da bronquite crônica asmática, foi avaliada em estudo multicêntrico, aberto, onde participaram 92 doentes. A sintomatologia sugestiva (tosse, dispnéia e dificuldade em expectorar), e objetiva que levou em conta o quadro de ausculta e a quantidade e aspecto da expectoração, apresentaram melhora estatisticamente significante a partir do primeiro mês de terapia, e isso foi confirmado no término do estudo. Também o parâmetro de função pulmonar foram favoravelmente influenciados durante o tratamento com um incremento médio de 20% dos valores medidos. Sendo que nesse estudo também se observou uma grande tolerabilidade da acebrofilina.

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Aiharaa M., Dobashia K., Akiyamaa M., Narusea I., Nakazawab T., Mori M. Effects of N-Acetylcysteine and Ambroxol on the Production of IL-12 and IL-10 in Human Alveolar Macrophages. *Respiration* 2000;67:662-671.

Cogo R., Raschi S., Quattrone P., Zini P. Clinical and histologic rating of the treatment with acefyllinate of ambroxol in patients with chronic bronchitis. *Advances in therapy*, vol-12; n° 1. 1995.

Goldgrub N., Soares V.R.X., Hamaoui A., Zavattini G., Poli A. Atividade terapêutica e perfil da tolerabilidade da acebrofilina. *Advances in therapy* 9(2): 107-115. 1992.

Barthekenym F. Le theophyllinate Dâmbroxol dans L'hypersecretion bronchique. *Acta Therapeutica* 11:453-57, 1985.

Cerveri, I. et al VALutazione dell'efficacia e della tollerabilità di acebrofilina in paziente affetti da bronchite cronica asmatiforme. *Giornale Italiano Malattie Del torace. Suppl* 1: 107-10,1992.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acebrofilina, uma entidade molecular resultante da fusão das moléculas do ambroxol (mucorregulador, mucocinético e indutor do surfactante) com o ácido 7-teofilinacético, por uma reação de salificação, resultando em teofilinato de ambroxol (acebrofilina).

A ação broncodilatadora parece advir do acúmulo de nucleotídeos cíclicos, particularmente do AMP cíclico na musculatura traqueobrônquica devido à inibição da fosfodiesterase, determinando a elevação do AMPc e produzindo relaxamento da musculatura lisa por meio da fosforilação dos precursores responsáveis pelo relaxamento muscular. Outros mecanismos responsáveis poderiam ser o antagonismo competitivo da droga pelos receptores de adenosina além de importante ação sobre fluxo do cálcio intracelular. Ao favorecer a broncodilatação, a acebrofilina reduz o consumo de energia por parte da musculatura diafragmática e auxilia a atividade ciliar traqueobrônquica. A ação mucorreguladora parece decorrer do estímulo à produção de surfactante que reduz a mucoviscosidade da secreção brônquica, impede a aglutinação das partículas de muco e reduz a adesividade do muco patológico.

A administração de uma dose oral de acebrofilina possibilita concentrações séricas do composto ativo durante várias horas, com meia-vida plasmática entre 3 - 5 horas.

Estudos de toxicidade aguda com dose única ou doses repetidas, bem como os estudos de toxicidade fetal em animais mostraram que a acebrofilina não provoca alterações mesmo em doses muito acima das doses terapêuticas. Não foi demonstrada ação mutagênica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Acebrofilina é contraindicada nos casos de hipersensibilidade comprovada ao componente ativo da fórmula ou a outras xantinas, como aminofilina e teofilina, assim como ao ambroxol.

Acebrofilina não deve ser utilizada em pacientes portadores de doenças hepáticas, renais ou cardiovasculares graves, úlcera péptica ativa e história pregressa de convulsões.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

É aconselhável evitar o seu uso durante o primeiro trimestre de gravidez. Deve-se ter cautela ao empregar acebrofilina em pacientes hipertensos, cardiopatas, com hipoxemia severa.

Categoria de risco na gravidez: C

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

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

O uso concomitante de acebrofilina com carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e os sais de lítio pode levar a uma redução da efetividade da teofilina por aumentarem a sua metabolização hepática (feita pelo fígado).

O uso concomitante de acebrofilina com antibióticos macrolídeos (eritromicina), algumas quinolonas como norfloxacin e ciprofloxacino, antihistamínicos H2 (cimetidina, ranitidina, famotidina), alopurinol, diltiazem e ipriflavona, pode retardar a eliminação da teofilina, aumentando o risco de intoxicação pela mesma.

A intoxicação pode se desenvolver naqueles pacientes cujos níveis séricos já são altos, a menos que a dosagem seja reduzida.

Pode ocorrer hipocalcemia com o uso concomitante de acebrofilina e salbutamol ou terbutalina. A frequência cardíaca também pode aumentar, principalmente com altas doses de teofilina.

Alguns pacientes podem demonstrar uma diminuição significativa nos níveis no sangue de teofilina quando a acebrofilina é administrada concomitantemente a salbutamol ou isoprenalina (isoproterenol)

Os níveis séricos da teofilina podem apresentar algum aumento, embora nenhuma toxicidade tenha sido relatada quando a acebrofilina é administrada concomitantemente a contraceptivos orais.

A administração conjunta de acebrofilina e medicamentos alfa-adrenérgicos, como a efedrina, pode levar a um aumento das reações adversas, principalmente relacionadas com o sistema nervoso central e gastrointestinais.

O uso de acebrofilina e produtos a base de *Hypericum perforatum* pode ocasionar uma redução na eficácia da teofilina.

O uso com Betabloqueadores seletivos não é totalmente contraindicado, porém recomenda-se cautela quando desta associação.

Interações medicamento - alimento

A alimentação pode interferir na quantidade de acebrofilina no organismo.

Dietas ricas em proteínas diminuem a duração do efeito da acebrofilina.

Dietas ricas em carboidratos aumentam a duração do efeito da acebrofilina.

O uso com Betabloqueadores seletivos não é totalmente contraindicado, porém recomenda-se cautela quando desta associação.

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



Modelo de Bula PROFISSIONAL



Produtos a base de *Hypericum perforatum* podem levar a uma redução da eficácia da teofilina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Acebrofilina xaropes adulto e pediátrico devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegidos da luz e umidade.

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 do produto:

Xarope adulto: Solução límpida, levemente rosa, isenta de partículas estranhas com odor de framboesa.

Xarope pediátrico: Solução límpida, levemente avermelhada, isenta de partículas estranhas com odor de framboesa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos:

IDADE	POSOLOGIA	HORÁRIO
ADULTOS	1 copo-medida (10 mL) Xarope Adulto	A cada 12 horas

Crianças:

IDADE	POSOLOGIA	HORÁRIO
CRIANÇAS DE 6 A 12 ANOS	1 copo-medida (10 mL). Xarope Pediátrico	A cada 12 horas
CRIANÇAS DE 3 A 6 ANOS	½ copo-medida (5 mL). Xarope Pediátrico	A cada 12 horas
CRIANÇAS DE 2 A 3 ANOS	2 mg/kg de peso ao dia. Xarope Pediátrico	Dividido em duas administrações a cada 12 horas

Não há uma posologia especial, nem um tempo determinado de tratamento para uma patologia específica. A duração do tratamento deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a gravidade da doença.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A literatura cita as seguintes reações adversas, sem frequência conhecidas:

Reações dermatológicas: Alergia (prurido eritematoso e erupções vesiculares) após tratamento oral na região do nariz, lábios superiores e bochechas e dor e espasmos na região da faringe. Casos de dermatite de contato, assaduras, urticária, exantemas, erupções cutâneas e coceira também tem sido descritos.

Prurido pode ocorrer em até 4% dos pacientes que fazem uso de acebrofilina, 75 mg por dia.

Reações gastrointestinais: Em estudos clínicos foi observado que o tratamento com acebrofilina pode promover em alguns casos constipação, diarreia, salivação excessiva, boca seca, náusea, e vômito.

Reações neurológicas: Fadiga é a principal reação adversa relacionada ao uso da acebrofilina.

Reações Renais: Estudos revelam que pacientes que fazem uso de acebrofilina podem experienciar sintomas de disúria.

Reações Respiratórias: Rinorréia pode ser uma reação adversa associada ao uso de acebrofilina.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): os vômitos ocorreram em 2,1% dos casos, náuseas e boca seca em 1,4%.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): taquicardia em 0,9%, tremores em 0,9%, agitação em 0,5% e sonolência em 0,3% dos casos, diarreia em 0,5%, e dor abdominal e epigástrica em 0,4%, (dor na boca do estômago) e falta de apetite em 0,11%.

Reação rara (ocorre em 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizaram este medicamento): desidratação em 0,02%, insônia em 0,05%, vertigem em 0,07%.

Podem ocorrer casos raros de queixas digestivas que desaparecem com a suspensão da medicação ou redução da dose do medicamento.

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

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdosagem com o princípio ativo acebrofilina, entretanto, nesta eventualidade, procurar um serviço médico imediatamente, seguindo os mesmos procedimentos de urgência para os casos de intoxicação por xantinas (teofilina).

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

012928



**Modelo de Bula
PROFISSIONAL**



Se o paciente estiver alerta e transcorreram poucas horas após a ingestão, a indução do vômito pode ser de valia. No caso de o paciente apresentar convulsões, manter as vias aéreas permeáveis, administrar oxigênio e diazepínicos por via endovenosa. Manter hidratação adequada e monitorizar sinais vitais.

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.4381.0131

Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra

CRF-MG 10.883

Fabricado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Av. Coronel Armando Rubens Storino, 2750

Pouso Alegre/MG - CEP: 37550-000

CNPJ 02.814.497/0002-98

Registrado por:

CIMED INDÚSTRAIDE MEDICAMENTOS LTDA.

Rua Engenheiro Prudente, 121 - São Paulo/SP

CEP: 01550-000 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira

Logo do SAC

0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/05/2014	0405536/14-5	10459- GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	---	---	---	---	. Para quê este medicamento é indicado? . Como este medicamento funciona? . Quando não devo usar este medicamento? . O que devo saber antes de usar este medicamento? . Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? . Como devo usar este medicamento? . O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? . Quais os males que este	VP/VPS	. 5 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 120 ML + CP MED . 10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X-120 ML + CP MED

012929

8

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



27/11/2014	1067598/14-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	---	---	---	medicamento pode me causar? o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? . Indicações . Resultados de eficácia . Características farmacológicas . Contra - indicações . Advertências e precauções . Interações medicamentosas . Cuidados de armazenamento do medicamento . Posologia e modo de usar . Reações adversas . Superdose . Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	. 5 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 120 ML + CP MED . 10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 120 ML + CP MED
05/01/2015	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC	---	---	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	. Apresentações	VP/VPS	. 5 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 120 ML + CP MED . 10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 120 ML + CP



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



012932

014

aciclovir

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

COMPRIMIDO

200 MG

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner.



Modelo de Bula PROFISSIONAL



I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

aciclovir

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 200 mg em embalagem com 10, 25, 30, 60, 200 ou 500 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO E USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 200 mg contém:

aciclovir 200 mg

Excipientes*q.s.p.: 1 comprimido

*lactose, povidona, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e celulose microcristalina.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O aciclovir é usado no tratamento de infecções pelo vírus *Herpes simplex* na pele e nas mucosas, incluindo herpes genital inicial e recorrente. É indicado também na supressão (prevenção de recidivas) de infecções recorrentes por *Herpes simplex* em pacientes imunocompetentes e na profilaxia de infecções por *Herpes simplex* em pacientes imunocomprometidos. O aciclovir é usado, ainda, no tratamento de infecções de Herpes zoster. Estudos têm demonstrado que o tratamento precoce de Herpes zoster com aciclovir produz efeito benéfico na dor e pode reduzir a incidência de neuralgia pós-herpética (dor associada ao Herpes zoster). O aciclovir também é usado no tratamento de pacientes seriamente imunocomprometidos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O aciclovir reduziu significativamente a replicação viral, a formação de novas lesões e a duração dos sintomas nos casos de herpes recorrente (81,5% dos casos)¹.

¹ AM, ROMPALO, et al. Oral acyclovir for treatment of first-episode herpes simplex virus proctitis. [s.l.], v. 259, n. 19, p. 2879-2881, 1988. ISSN.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação:

O aciclovir é um nucleosídeo sintético, análogo da purina, com atividade inibitória *in vitro* e *in vivo* contra os vírus da família herpes vírus, incluindo vírus *Herpes simplex* (VHS), tipos 1 e 2; vírus *Varicella zoster* (VVZ); vírus *Epstein Barr* (VEB) e *Citomegalovirus* (CMV). Em culturas celulares, o aciclovir tem maior atividade antiviral contra o VHS-1, seguido (em ordem decrescente de potência) pelo VHS-2, VVZ, VEB e CMV.

A atividade inibitória do aciclovir sobre VHS-1, VHS-2, VVZ, VEB e CMV é altamente seletiva. Uma vez que a enzima timidina quinase (TQ) de células normais não infectadas não utiliza o aciclovir como substrato, a toxicidade do aciclovir para as células do hospedeiro mamífero é baixa. No entanto, a TQ codificada pelo VHS, VVZ e VEB converte o aciclovir em monofosfato de aciclovir, um análogo nucleosídeo que é, então, convertido em difosfato e, finalmente, em trifosfato, por enzimas celulares. O trifosfato de aciclovir interfere com a DNA- polimerase viral e inibe a replicação do DNA viral, resultando na terminação da cadeia seguida da incorporação do DNA viral.

Efeitos farmacodinâmicos:

A administração prolongada ou repetida de aciclovir em pacientes seriamente imunocomprometidos pode resultar na seleção de cepas de vírus com sensibilidade reduzida, que podem não responder ao tratamento contínuo com aciclovir.

A maioria das cepas com sensibilidade reduzida, isoladas clinicamente, mostrou-se relativamente deficiente em TQ viral. No entanto, também foram relatadas cepas com TQ viral ou DNA-polimerase alteradas. A exposição do VHS isolado clinicamente ao aciclovir, *in vitro*, também pode levar ao aparecimento de cepas menos sensíveis. A relação entre a sensibilidade do VHS isolado clinicamente, determinada *in vitro* e a resposta clínica ao tratamento com aciclovir não está bem definida.

Todos os pacientes devem ser orientados, a fim de evitar a potencial transmissão do vírus, particularmente quando há lesões ativas presentes.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção

O aciclovir é apenas parcialmente absorvido no intestino. As médias das concentrações plasmáticas máximas atingidas em estado estável de equilíbrio (C_{máx}), após doses de 200 mg, administradas a cada quatro horas, foram de 3,1 µM (0,7 µg/mL) e os níveis plasmáticos mínimos equivalentes (C_{mín}) foram de 1,8 µM (0,4 µg/mL). Os níveis de C_{máx} correspondentes após doses de 400 mg e 800 mg, administradas a cada quatro horas, foram de 5,3 µM (1,2 µg/mL) e 8 µM (1,8 µg/mL) respectivamente, e os níveis equivalentes de C_{mín} foram de 2,7 µM (0,6 µg/mL) e 4µM (0,9 µg/mL).

Em adultos, as médias das concentrações plasmáticas máximas atingidas (C_{máx}) após infusão por uma hora de 2,5 mg/kg; 5 mg/kg; 10 mg/kg ou 15 mg/kg foram 22,7 µM (5,1 µg/mL); 43,6 µM (9,8µg/mL); 92 µM (20,7 µg/mL) e 105 µM (23,6 µg/mL), respectivamente. Os níveis mínimos equivalentes (C_{mín}), sete horas mais tarde, foram de 2,2 µM (0,5 µg/mL); 3,1 µM (0,7µg/mL); 10,2 µM (23 µg/mL) e 8,8 µM (2,0µg/mL), respectivamente.

Em crianças com mais de 1 ano de idade, foram observados médias das concentrações plasmáticas máximas (C_{máx}) e níveis mínimos (C_{mín})



Modelo de Bula PROFISSIONAL



semelhantes quando uma dose de 250 mg/m² foi substituída por 5mg/kg, e uma dose de 500 mg/m² foi substituída por 10 mg/kg. Em recém-nascidos (0-3 meses de vida) tratados com doses de 10 mg/kg, administradas por um período de infusão de uma hora a cada oito horas, a C_{máx} verificada foi de 61,2 µM (13,8 µg/mL) e a C_{mín}, de 10,1 µM (2,3 µg/mL).

Distribuição

Os níveis do fluido cérebro-espinhal são de aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos correspondentes. A ligação às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (9 a 33%), e não estão previstas interações medicamentosas que envolvam deslocamento do sítio de ligação.

Eliminação

Em adultos, a meia-vida plasmática final do aciclovir, após administração de aciclovir IV por infusão, é de aproximadamente 2,9 horas. A maior parte da droga é excretada inalterada pelos rins. O clearance renal do aciclovir é substancialmente superior ao da creatinina, indicando que a secreção tubular, além da filtração glomerular, contribui para a eliminação renal da droga. A 9- carboximetoximetilguanina é o único metabólito significativo do aciclovir, responsável por 10-15% da dose excretada na urina. Quando o aciclovir é administrado uma hora após 1 g de probenecida, a meia-vida final e a área sob a curva de tempo da concentração plasmática estendem-se para 18% e 40%, respectivamente. Em recém-nascidos (0 a 3 meses de vida) tratados com 10 mg/kg administrados por infusão, durante um período de uma hora a cada oito horas, o tempo de meia-vida terminal foi de 3,8 horas.

Populações de pacientes especiais

Em pacientes com insuficiência renal crônica, verificou-se que a meia-vida final foi de 19,5 horas. A meia-vida média do aciclovir durante a hemodiálise foi de 5,7 horas. Os níveis plasmáticos de aciclovir caíram aproximadamente 60% durante a diálise.

Em idosos, o clearance corporal total cai com o aumento da idade, associado à diminuição no clearance da creatinina, apesar de haver pouca alteração na meia-vida plasmática final.

Os estudos não demonstraram alterações no comportamento farmacocinético do aciclovir ou da zidovudina quando ambos foram administrados simultaneamente a pacientes infectados pelo HIV.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O aciclovir é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao aciclovir ou ao valaciclovir.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com insuficiência renal e idosos:

O aciclovir é eliminado por clearance renal e por isso, a dose deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal (ver Posologia e Modo de uso). Para idosos, deve ser considerada a redução na dosagem, uma vez que estes pacientes normalmente têm a função renal reduzida.

Tanto pacientes com insuficiência renal quanto idosos têm risco aumentado de desenvolver efeitos adversos neurológicos, e devem ser monitorados cuidadosamente.

Em casos reportados, essas reações foram geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento (ver Reações Adversas). Deve-se manter a hidratação adequada em pacientes que estejam recebendo altas doses de aciclovir.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Deve-se levar em conta o estado clínico do paciente e o perfil dos eventos adversos já descritos para o aciclovir, quando considerar a habilidade do paciente em dirigir e operar máquinas. Não existem estudos para investigar os efeitos do aciclovir na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Um efeito prejudicial sobre estas atividades não pode ser previsto a partir da farmacologia da droga.

Gravidez e Lactação

O uso comercial de aciclovir tem produzido registros do uso de formulações de aciclovir durante a gravidez. Os dados encontrados não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos nos indivíduos expostos a aciclovir, quando comparados à população em geral. E nenhum desses defeitos congênitos mostrou um padrão único ou consistente que pudesse sugerir uma causa comum.

O uso de aciclovir deve ser considerado apenas quando o benefício potencial for maior que a possibilidade de riscos para o feto.

Após administração oral de 200 mg de aciclovir, cinco vezes ao dia, foi detectado aciclovir no leite materno em concentrações variando entre 0,6 a 4,1 vezes os níveis plasmáticos correspondentes. Esses níveis poderiam, potencialmente, expor os lactentes a doses de aciclovir de até 0,3 mg/kg/dia. Deve-se tomar cuidado caso aciclovir seja administrado a mulheres que estejam amamentando.

Categoria B de risco na gravidez

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

Os resultados de uma ampla variedade de testes de mutagenicidade in vitro e in vivo indicam que o aciclovir representa um risco genético pouco provável para o homem.

Carcinogênese

Em estudos de longo prazo em ratos e camundongos, aciclovir não mostrou nenhuma carcinogenicidade.

Teratogênese

A administração sistêmica do aciclovir em testes padronizados internacionalmente aceitos não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em coelhos, ratos ou camundongos. Em um teste não padronizado em ratos, foram observadas anomalias fetais, porém apenas após doses subcutâneas tão altas que produziram toxicidade materna. A relevância clínica destes resultados é incerta.

Fertilidade

Efeitos adversos amplamente reversíveis sobre a espermatogênese em associação com toxicidade global em ratos e cães, foram relatados apenas com doses de aciclovir muito maiores do que os empregados terapêuticamente. Estudos de duas gerações em camundongos não revelaram qualquer efeito sobre a fertilidade com aciclovir administrado oralmente.

Não existem dados que indiquem que aciclovir o afete a fertilidade das mulheres.



Modelo de Bula PROFISSIONAL



Em um estudo com 20 pacientes homens com contagem de espermatozoides normal, aciclovir administrado oralmente em doses de até 1g por dia durante 6 meses não demonstrou efeito clinicamente significativo na contagem, morfologia e nem na motilidade dos espermatozoides.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi identificada nenhuma interação clinicamente significativa.

O aciclovir é eliminado primariamente inalterado na urina, via secreção tubular renal ativa. Qualquer droga administrada concomitantemente, que afete esse mecanismo, pode aumentar a concentração plasmática do aciclovir. A probenecida e a cimetidina aumentam a área sob a curva (ASC) do aciclovir por esse mecanismo, e reduzem o clearance renal do aciclovir. De modo similar, aumentos nas ASCs plasmáticas do aciclovir e do metabólito inativo de micofenolato de mofetil, um agente imunossupressor usado em pacientes transplantados, foram demonstrados quando as drogas foram coadministradas.

Entretanto, nenhum ajuste de dose é necessário por causa do amplo índice terapêutico do aciclovir.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O aciclovir deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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 do produto:

Comprimido branco, circular, bicôncavo, liso.

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Uso exclusivamente oral.

Posologia

Tratamento de Herpes simples em adultos:

Um comprimido de aciclovir 200 mg, cinco vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente quatro horas, omitindo-se a dose noturna. O tratamento precisa ser mantido por cinco dias, mas deve ser estendido em infecções iniciais graves. Em pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou com distúrbios de absorção intestinal, a dose pode ser duplicada (400 mg) ou, alternativamente, pode-se considerar a administração de doses intravenosas.

A administração das doses deve ser iniciada tão cedo quanto possível, após o surgimento da infecção. Para os episódios recorrentes, isso deve ser feito, de preferência, durante o período prodromico ou imediatamente após aparecerem os primeiros sinais ou sintomas.

Supressão de Herpes simples em adultos imunocompetentes:

Um comprimido de aciclovir 200 mg, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.

Muitos pacientes podem ser convenientemente controlados com um regime de 400 mg, duas vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente 12 horas. Uma redução da dose para 200 mg, três vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente oito horas, ou até duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, podem mostrar-se eficazes.

Em alguns pacientes, podem ocorrer reinfecções em regime de doses totais diárias de 800 mg de aciclovir.

O tratamento deve ser interrompido periodicamente, em intervalos de seis a doze meses, a fim de que se possa avaliar o progresso obtido na história natural da doença.

Profilaxia de Herpes simples em adultos:

Em pacientes imunocomprometidos, recomenda-se um comprimido de aciclovir 200 mg, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.

Para pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou com problemas de absorção intestinal, a dose pode ser dobrada (400 mg) ou, alternativamente, considerada a administração de doses intravenosas.

A duração da administração profilática é determinada pela duração do período de risco.

Tratamento de Herpes zoster em adultos:

Doses de 800 mg de aciclovir, cinco vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente quatro horas, omitindo-se a dose noturna. O tratamento deve ter a duração de sete dias.

Em pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, após transplante de medula óssea) ou com problemas de absorção intestinal, deve ser considerada a administração de doses intravenosas.

A administração das doses deve ser instituída tão cedo quanto possível, após o surgimento da infecção. O tratamento proporciona melhores resultados se for iniciado assim que apareçam as erupções cutâneas.

Tratamento em pacientes gravemente imunocomprometidos:

Doses de 800 mg de aciclovir, quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente seis horas.

No tratamento de pacientes receptores de medula óssea, esta dose deve ser precedida por terapia de um mês com aciclovir intravenoso. A duração do tratamento estudada em pacientes após transplante de medula óssea foi de seis meses (de um a sete meses após o transplante). Em pacientes portadores de HIV avançado, o tratamento estudado foi de 12 meses, mas é desejável que estes pacientes continuem o tratamento por um período maior.

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Crianças:

Para tratamento, assim como para profilaxia, de infecções por herpes simples em crianças imunocomprometidas com mais de 2 anos de idade, as doses são as mesmas indicadas para adultos.

Em crianças menores de 2 anos de idade deve-se administrar metade da dose (200 mg) de aciclovir, quatro vezes ao dia (ou 20 mg/kg - não excedendo 800 mg/dia - quatro vezes ao dia). Manter por cinco dias.

Não há dados disponíveis relativos à supressão de infecções por Herpes simplex ou ao tratamento de infecção de Herpes zoster em crianças imunocompetentes.

Alguns dados limitados sugerem que em crianças imunocomprometidas com mais de 2 anos a dose do adulto pode ser utilizada.

Insuficiência renal:

O aciclovir deve ser administrado com cautela a pacientes com insuficiência renal. Hidratação adequada deve ser mantida.

Para o tratamento e a profilaxia de infecções de Herpes simples, em pacientes com insuficiência renal, as doses orais recomendadas não levarão ao acúmulo de aciclovir acima dos níveis que foram estabelecidos como sendo seguros por infusão intravenosa. Entretanto, para pacientes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina inferior a 10 mL/minuto), recomenda-se ajuste de dose para 200 mg, duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas.

Para o tratamento das infecções de Herpes zoster e na administração a pacientes seriamente imunocomprometidos, recomenda-se ajustar a dose para 800 mg, duas vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente 12 horas, nos pacientes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina inferior a 10 mL/minuto), e para 800 mg, três ou quatro vezes ao dia, em intervalos de aproximadamente oito horas para pacientes com insuficiência renal moderada (clearance da creatinina na faixa de 10-25 mL/minuto).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As categorias de frequência associadas às reações adversas listadas abaixo são estimadas. Para a maioria dos eventos, não estavam disponíveis dados adequados para estimar a incidência. Além disso, eventos adversos podem variar sua incidência dependendo da indicação.

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e < 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

Reações comuns (>1/100 e <1/10):

- dor de cabeça, tonteira. Estas reações são reversíveis, e geralmente relatadas por pacientes com distúrbios renais, ou com outros fatores predisponentes (ver Advertências e Precauções).
- náusea, vômito, diarreia, dores abdominais;
- prurido, erupções cutâneas (incluindo fotossensibilidade);
- fadiga, febre.

Reações incomuns (>1.000 e <1/100):

- urticária, alopecia difusa acelerada. Esta última reação está associada a uma grande variedade de doenças e medicamentos. A relação deste evento com a terapia com aciclovir é incerta.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000):

- anafilaxia;
- dispneia;
- aumentos reversíveis da bilirrubina e das enzimas hepáticas;
- angioedema;
- aumento nos níveis de ureia e creatinina sanguínea.

Reações muito raras (<1/10.000):

- anemia, leucopenia e trombocitopenia;
- agitação, confusão, tremor, ataxia, disartria, alucinações, sintomas psicóticos, convulsões, sonolência, encefalopatia e coma. Estas reações são reversíveis, e geralmente relatadas por pacientes com distúrbios renais, ou com outros fatores predisponentes (ver Advertências e Precauções);
- hepatite, icterícia;
- insuficiência renal aguda, dor renal. Esta última reação pode estar associada com insuficiência renal.

Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais:

O aciclovir é apenas parcialmente absorvido no trato gastrointestinal. É provável que não ocorram efeitos tóxicos se uma dose de até 20 g de aciclovir for tomada em uma única ocasião. Acidentalmente, superdoses de aciclovir oral repetidas por vários dias foram relacionadas a efeitos gastrointestinais (como náuseas e vômitos) e neurológicos (dor de cabeça e confusão).

Tratamento:

Os pacientes devem ser observados cuidadosamente para os sinais de toxicidade. A hemodiálise aumenta significativamente a remoção de aciclovir do sangue, e pode ser considerada uma opção de tratamento em eventos de superdosagem sintomática.

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

012937



**Modelo de Bula
PROFISSIONAL**



III- DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.4381.0181

Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra

CRF-MG 10.883

Fabricado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - Pouso Alegre/ MG

CEP: 37550-000 - CNPJ: 02.814.497/0002-98

Registrado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Rua Engenheiro Prudente, 121 - São Paulo/SP

CEP: 01550-000 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)

0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



Modelo de Bula

PACIENTE



Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/04/16	---	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	---	---	<ul style="list-style-type: none">Para quê este medicamento é indicado?Como este medicamento funciona?Quando não devo usar este medicamento?O que devo saber antes de usar este medicamento?Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?Como devo usar este medicamento?O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?Quais os males que este medicamento pode me causar?o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?IndicaçõesResultados de eficácia	VP/VPS	200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10, 25, 30, 60, 200 ou 500

012938

[Handwritten signatures and initials]



Modelo de Bula

PACIENTE



									<ul style="list-style-type: none"> . Características farmacológicas . Contra – indicações . Advertências e precauções . Interações medicamentosas . Cuidados de armazenamento do medicamento . Posologia e modo de usar . Reações adversas . Superdose 		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

012940



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



aciclovir

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

CREME DERMATOLÓGICO

50 MG

[Handwritten signatures and marks]



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

aciclovir

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Creme: bisnaga contendo 10 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada grama contém:

aciclovir 50 mg

Excipientes* q.s.p.: 1 g

*metilparabeno, cera autoemulsionante, propilparabeno, petrolato branco e água purificada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O aciclovir é indicado para o tratamento de infecções cutâneas pelo vírus *Herpes simplex*, incluindo herpes genital e labial, inicial e recorrente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O aciclovir reduziu significativamente a replicação viral, formação de novas lesões e a duração dos sintomas nos casos de herpes genital recorrente (81,5% dos casos)¹.

¹ FIDDIAN, AP. Et al. Topical acyclovir in the treatment of genital herpes: a comparison with systemic therapy. J Antimicrob Chemother, 12 (Suppl B): 67-77, 1983

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O aciclovir é um agente antiviral muito ativo *in vitro* contra o vírus *Herpes simplex* (VHS), tipos 1 e 2, e o vírus *Varicella zoster* (VVZ). Sua toxicidade em células infectadas de mamíferos é baixa.

O aciclovir é fosforilado em seu composto ativo, o trifosfato de aciclovir, após penetrar nas células infectadas pelo herpes. A primeira etapa desse processo requer a presença da timidina quinase codificada pelo VHS. O trifosfato de aciclovir age como inibidor e substrato para a DNA-polimerase específica do herpes, impedindo a síntese do DNA viral, sem afetar os processos celulares normais.

O aciclovir reduziu significativamente o tempo de evolução da erupção ($p < 0,02$) e o tempo para a resolução da dor ($p < 0,03$) comparado com o creme placebo, em dois grandes estudos duplo-cegos, randomizados, envolvendo 1.385 pacientes com herpes labial recorrente. Aproximadamente 60% dos pacientes começaram o tratamento nos estágios iniciais da lesão (prodromico ou de eritema) e 40% nos estágios tardios da doença (pápula ou vesícula).

Propriedades farmacocinéticas

Estudos farmacológicos demonstram mínima absorção do aciclovir após aplicações tópicas contínuas de aciclovir.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O aciclovir é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao aciclovir, ao valaciclovir, ou a qualquer componente da fórmula.
Não há contra-indicação relativa à faixa etária.

Categoria B de risco na gravidez

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O aciclovir não é uma preparação adequada para uso em mucosas (intravaginal, intrabucal e dos olhos, por exemplo), pois pode causar irritação. Deve-se tomar cuidado para evitar a introdução acidental nos olhos.

Em pacientes com comprometimento imune grave (pessoas com Aids ou que sofreram transplante de medula óssea, por exemplo), deve ser administrado aciclovir oral. Esses pacientes devem consultar seu médico para o tratamento de qualquer infecção.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Não existem observações especiais acerca do uso de aciclovir em idosos ou crianças.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há dados sobre a influência de aciclovir na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Reprodução

Não há relatos sobre o efeito do aciclovir na fertilidade feminina humana quando administrado por via oral ou por via intravenosa. Em um estudo com 20 homens com contagem de espermatozoides normal, aciclovir foi administrado por via oral em doses de até 1g ao dia por um período de até seis meses. Esse estudo mostrou que o aciclovir não teve efeitos clínicos significativos na contagem, na motilidade ou na morfologia dos espermatozoides.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Efeitos adversos largamente reversíveis na espermatogênese, em associação à toxicidade global em ratos e cachorros, foram relatados somente em doses de aciclovir muito superiores às empregadas terapêuticamente.

Dois estudos de geração em camundongos não revelaram nenhum efeito do aciclovir na fertilidade quando administrado por via oral.

Mutagenicidade

Os resultados de uma ampla gama de testes de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo* indicam que o aciclovir não apresenta risco genético ao homem. aciclovir não se apresentou carcinogênico em estudos de longo prazo realizados em ratos e camundongos.

Teratogênese A administração sistêmica de aciclovir em testes padronizados, reconhecidos internacionalmente, não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em coelhos, ratos e camundongos. Em um teste não padronizado em ratos, foram observadas anormalidades fetais, mas apenas doses subcutâneas muito altas produziram toxicidade materna. O significado clínico desses resultados é incerto.

Gravidez e lactação

Existem relatos do uso de formulações de aciclovir durante a gravidez. Os registros não demonstraram aumento no número de defeitos congênitos nos indivíduos expostos a aciclovir, quando comparados à população em geral, e os defeitos que ocorreram não demonstraram padrões únicos ou consistentes que possam sugerir uma causa comum.

O uso de aciclovir na gravidez deve ser considerado apenas quando o benefício for maior que o risco potencial para o feto.

A administração sistêmica de aciclovir em testes padronizados internacionalmente reconhecidos, não produziu efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em coelhos, ratos e camundongos.

Em testes não-padronizados em ratos, observaram-se anormalidades fetais apenas após doses subcutâneas tão altas que produziram toxicidade materna. A relevância clínica dessas observações é incerta.

Dados limitados em humanos mostram que a droga passa para o leite materno após administração sistêmica. Entretanto, a dosagem recebida pelo bebê através da amamentação é considerada insignificante.

Categoria B de risco na gravidez

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações relevantes quanto ao uso de aciclovir creme.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O aciclovir creme deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C), protegido da umidade.

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:

Creme branco e homogêneo, com odor característico.

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

O aciclovir deve ser aplicado sobre as lesões existentes ou emergentes, preferencialmente, no início da infecção. O paciente deve lavar as mãos antes e depois da aplicação e evitar a fricção desnecessária da lesão ou toque com toalha, a fim de evitar o agravamento ou transferência da infecção para outros locais.

O aciclovir contém uma base especialmente formulada e não deve ser diluído ou usado como base para incorporação de outros medicamentos.

Posologia

Adultos e crianças

O aciclovir deve ser aplicado cinco vezes ao dia, com intervalos de aproximadamente quatro horas, suprimindo-se a aplicação no período noturno. O aciclovir deve ser aplicado sobre as lesões existentes ou emergentes, se possível, no início da infecção. É especialmente importante iniciar o tratamento de episódios recorrentes durante o período prodromico ou aos primeiros sinais de lesão. O tratamento também pode ser iniciado em estágios mais avançados, como por exemplo quando já observar-se a presença de pápulas.

O tratamento deve continuar por pelo menos quatro dias para herpes labial e por cinco dias para herpes genital. Se não ocorrer cicatrização, o tratamento deverá ser prolongado por mais cinco dias. Se as lesões permanecerem após 10 dias, o paciente deve consultar seu médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): ardência e queimação transitória após a aplicação; ressecamento leve e descamação da pele; prurido.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): eritema, dermatite de contato após a aplicação. Verificou-se que as substâncias da composição provocaram mais reação de sensibilidade que o próprio aciclovir.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): reações de hipersensibilidade imediata, incluindo angiodema.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

É improvável que haja algum efeito adverso caso seja ingerido o conteúdo total da bsnaga de 10 g de aciclovir, contendo 500 mg de aciclovir.

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

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

012943

Handwritten mark



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.4381.0181

Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra

CRF-MG 10.883

Fabricado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - Pouso Alegre/ MG

CEP: 37550-000 - CNPJ: 02.814.497/0002-98

Registrado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Rua Engenheiro Prudente, 121 - São Paulo/SP

CEP: 01550-000 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)

0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Handwritten mark

Handwritten mark

Handwritten mark

Handwritten mark

Handwritten mark



**Modelo de Bula
PROFISSIONAL**



Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/04/16	---	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula -- RDC 60/12	---	---	---	---	<ul style="list-style-type: none"> . Para que este medicamento é indicado? . Como este medicamento funciona? . Quando não devo usar este medicamento? . O que devo saber antes de usar este medicamento? . Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? . Como devo usar este medicamento? . O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? . Quais os males que este medicamento pode me causar? . o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? . Indicações . Resultados de eficácia . Características farmacológicas . Contra – indicações . Advertências e precauções . Interações medicamentosas . Cuidados de armazenamento do medicamento . Posologia e modo de usar . Reações adversas . Superdose 	VP/VPS	50 MG/G CREM DERM CT BG X 10 G

012944

[Handwritten signatures and initials]

035

FRENTE

Água para Injetáveis 

Nome do Produto: Água para Injeção

Forma Farmacêutica e apresentações:
Solução injetável, límpida e hipotônica, estéril e apirogênica.
Apresentações: Ampolas de 5, 10 e 20 mL.

Via de administração: Intravenosa e individualizada.
USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO

Composição:
água para injeção q.s.p. 100 mL
pH 5,0 - 7,0

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características do produto:
Água sem substâncias adicionadas, caracterizada por líquido límpido, hipotônico, estéril e apirogênico.

Indicações:
Indicado na diluição ou dissolução de medicamentos compatíveis com a água para injeção.

Contra-indicações:
Devido a sua hipotonicidade, não pode ser administrada diretamente por via endovenosa.

Modo de usar:

A solução somente deve ter uso intravenoso e individualizado. A dosagem deve ser determinada por um médico e é dependente da idade, do peso, das condições clínicas do paciente, do medicamento diluído em solução e das determinações em laboratório. Antes de serem administradas, as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária.

Fosologia:

Não aplicável.

Advertências:

Água para injeção é fortemente hipotônica e sua administração na circulação sistêmica causa hemólise e distúrbios eletrolíticos. Seu uso não é recomendável em procedimentos cirúrgicos.

Categoria C

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO DENTISTA.

Uso pediátrico, idosos e outros grupos de risco:

Não há recomendações especiais para estes grupos de pacientes.

Interações medicamentosas:

Devem ser avaliadas as características da compatibilidade dos outros medicamentos que serão diluídos ou dissolvidos na água para injeção. Consultar um farmacêutico sempre que necessário.

VERSO

Reações adversas a medicamentos:

Devem ser avaliadas as reações adversas dos medicamentos que serão diluídos ou dissolvidos na água de injeção.

Superdose

Em casos de absorção de grandes quantidades de fluido hipotônico, podem ocorrer super-hidratação e distúrbios eletrolíticos hipotônicos.

Armazenagem

A exposição de produtos farmacêuticos ao calor deve ser evitada. O produto deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Não armazenar água para injeção adicionada de medicamentos.

NÃO USE O MEDICAMENTO COMO O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

Prazo de validade: 24 meses após a Data de Fabricação.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número do Lote e Data de fabricação e Validade: VIDE RÓTULO OU EMBALAGEM.

Reg. M.S. n.º: 1.5592.0002

Resp. Técnico: Alessandra Scopinho Pagliotto - CRF-SP 19.869

Samtec Biotecnologia Ltda

Rua General Augusto Soares dos Santos, 465 - Pq Industrial Lagoinha - Ribeirão Preto - SP

CNPJ: 04.459.117/0001-99

SAC: (16) 39651416

SERVIÇO DE ATENDIMENTO

(16) 3965-1416

www.samtec.com.br

sac@samtec.com.br

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

[Handwritten signature]

056

AMIORON

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido
200mg

[Handwritten initials]



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Geolab

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Amioron

cloridrato de amiodarona

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido de 200mg: Embalagem contendo 500 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

cloridrato de amiodarona.....200mg

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, povidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio e álcool etílico.

1. INDICAÇÕES

Amioron é indicado para os seguintes casos:

- distúrbios graves do ritmo cardíaco, inclusive aqueles resistentes a outras terapêuticas;
- taquicardia ventricular sintomática;
- taquicardia supraventricular sintomática;
- alterações do ritmo associadas à síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Devido às propriedades farmacológicas da amiodarona, **Amioron** está particularmente indicado quando esses distúrbios do ritmo forem capazes de agravar uma patologia clínica subjacente (insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A amiodarona tem sido utilizada para suprimir um grande número de arritmias supraventricular e ventricular no útero, em adultos e crianças incluindo AV nodal, taquicardia juncional, flutter e fibrilação atrial, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular associada com doença arterial coronária e cardiomiopatia hipertrófica.

Em geral a eficácia da amiodarona é igual ou superior aos outros agentes antiarrítmicos e pode ter alcance em 60% a 80% da maioria das taquiarritmias supraventriculares (incluindo aquelas associadas com a síndrome de Wolff-Parkinson-White) e 40% a 60% para taquiarritmias ventriculares.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A amiodarona é um agente antiarrítmico com as seguintes propriedades:

Propriedade antiarrítmica

- prolongamento da fase 3 do potencial de ação da fibra cardíaca devido principalmente a redução da corrente de potássio (classe III de Vaughan Williams); este prolongamento não está relacionado com a frequência cardíaca;
- diminuição do automatismo sinusal levando a bradicardia que não responde à administração de atropina;
- inibição adrenérgica alfa e beta não competitiva;
- retardo da condução sinoatrial, atrial e nodal, mais nítido quando a frequência cardíaca é mais rápida;
- nenhuma alteração na condução intraventricular;
- aumento dos períodos refratários e diminuição da excitabilidade miocárdica em nível atrial, nodal e ventricular;
- diminuição da condução e aumento dos períodos refratários nas vias acessórias atrioventriculares.

Propriedade anti-isquêmica

- diminuição do consumo de oxigênio por diminuição moderada da resistência periférica e redução da frequência cardíaca;
- propriedades antagonistas não competitivas alfa e beta-adrenérgicas;
- aumento do débito coronário por efeito direto sobre a musculatura lisa das artérias miocárdicas;
- manutenção do débito cardíaco devido a diminuição da pressão aórtica e da resistência periférica.

Propriedades farmacocinéticas

A amiodarona é metabolizada principalmente pelo CYP 3A4, e também pelo CYP 2C8.

A amiodarona e seu metabólito, desetilamiodarona, apresentam *in vitro* um potencial de inibir os CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 2B6 e 2C8. A amiodarona e a desetilamiodarona tem também um potencial para inibir alguns transportadores, tais como a glicoproteína-P e o transportador de cátions orgânicos - OCT2 (um estudo mostra um aumento de 1,1% na concentração de creatinina, um substrato de OCT2). Dados *in vivo* descrevem interações da amiodarona sobre substratos de CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 e P-gp.

A amiodarona apresenta trânsito lento e alta afinidade aos tecidos. Sua biodisponibilidade por via oral varia de 30 a 80% (valor médio 50%) entre os indivíduos. O pico de concentração plasmática é atingido em 3 a 7 horas após dose oral única. A atividade terapêutica é, geralmente, obtida em uma semana (variando de alguns dias a duas semanas) de acordo com a dose de ataque.

A meia-vida da amiodarona é longa, incluindo variabilidade interpaciente considerável (20 a 100 dias). Durante os primeiros dias de tratamento com cloridrato de amiodarona o medicamento se acumula em quase todos os tecidos, particularmente no tecido adiposo. A eliminação ocorre após alguns dias e a concentração plasmática no estado de equilíbrio é atingida entre o período de um a alguns meses dependendo de cada paciente.

Essas características justificam o emprego de doses de ataque, que visam criar rapidamente a impregnação tissular necessária à atividade terapêutica.

A iodina é parcialmente removida da molécula e é encontrada na urina como ioduro; isto corresponde a 6mg/24 horas quando uma dose de 200mg de amiodarona é administrada diariamente. A parte remanescente da molécula, portanto incluindo a maior parte de iodina, é eliminada nas fezes após excreção hepática. A amiodarona é eliminada essencialmente por via biliar.

O *clearance* plasmático da amiodarona é baixo e a excreção renal insignificante o que permite o emprego de **Amioron** nas posologias habituais nos pacientes com insuficiência renal.

Após a interrupção do tratamento a eliminação continua durante muitos meses. A persistência de uma atividade residual durante 10 dias a um mês deve ser levada em conta durante a condução do tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Amioron é contraindicado nos seguintes casos:

- bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial e doença do nó sinusal (risco de parada sinusal), distúrbios severos de condução atrioventricular, a menos que o paciente esteja com um marcapasso implantado;
- associação com medicamentos que possam induzir *torsade de pointes* (vide item 6. Interações Medicamentosas);
- disfunção da tireoide;
- hipersensibilidade ao iodo, à amiodarona ou a quaisquer componentes da fórmula;
- gestação, exceto em circunstâncias excepcionais (vide item 5. Gravidez);
- lactação (vide item 5. Lactação).

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

Todas estas contraindicações listadas não se aplicam quando a amiodarona é utilizada na sala de emergência em casos de fibrilação ventricular resistente a ressuscitação cardiopulmonar por choque.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Distúrbios cardíacos (vide item 9. Reações Adversas)

Foi reportado o aparecimento de novas arritmias ou a piora de arritmias tratadas, algumas vezes de forma fatal. É importante, porém difícil, diferenciar uma falta de efeito do medicamento de um efeito pró-arrítmico associado ou não a uma piora da condição cardíaca. Os efeitos pró-arrítmicos são mais raramente reportados com amiodarona do que com outros agentes antiarrítmicos, e geralmente ocorrem no contexto de fatores que prolongam o intervalo QT, tais como interações medicamentosas ou distúrbios eletrolíticos (vide item 6. Interações Medicamentosas e item 9. Reações Adversas). Apesar do prolongamento do intervalo QT, a amiodarona exibe baixa atividade torsadogênica.

A ação farmacológica da amiodarona induz alterações no ECG, tais como prolongamento do intervalo QT (relacionado ao prolongamento da repolarização) com possível desenvolvimento de onda U. Entretanto, estas alterações não indicam intoxicação.

Em pacientes idosos, a redução da frequência cardíaca pode ser mais pronunciada.

O tratamento deve ser descontinuado no caso de aparecimento de bloqueio atrioventricular (alteração eletrocardiográfica) de 2º ou 3º grau, bloqueio sinoatrial ou de bloqueio bifascicular.

Distúrbios pulmonares (vide item 9. Reações Adversas)

O aparecimento de dispneia ou tosse não produtiva pode estar relacionado à toxicidade pulmonar tal como pneumonite intersticial. Casos muito raros de pneumonite intersticial têm sido relatados com o uso intravenoso de amiodarona. Deve-se realizar raio-X de tórax, quando há suspeita de pneumonite em pacientes que desenvolveram dispneia de esforço, isolada ou associada com piora do estado geral (fadiga, perda de peso, febre). A terapia com amiodarona deve ser reavaliada visto que a pneumonite intersticial é geralmente reversível após a retirada precoce de amiodarona (sinais clínicos geralmente regredem dentro de 3 a 4 semanas, seguido por lenta melhora da função pulmonar e radiológica dentro de alguns meses), e deve ser considerado um tratamento com corticosteroides.

Foram observados casos muito raros de complicações respiratórias severas, às vezes fatais, geralmente no período imediato após uma cirurgia (síndrome de angústia respiratória do adulto); isto pode estar relacionado com altas concentrações de oxigênio (vide item 6. Interações Medicamentosas e item 9. Reações Adversas).

Distúrbios hepáticos

Um monitoramento cuidadoso dos testes de função hepática (transaminases) é recomendável assim que o uso da amiodarona for iniciado e regularmente durante o tratamento. Podem ocorrer distúrbios hepáticos agudos (incluindo

insuficiência hepatocelular severa ou insuficiência hepática, algumas vezes fatal) e crônicos, com o uso de amiodarona nas formas oral e intravenosa e nas primeiras 24 horas da administração por via IV.

Portanto, a dose de amiodarona deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado se o aumento de transaminases exceder três vezes o valor normal.

Os sinais clínicos e biológicos de insuficiência hepática crônica decorrentes do uso oral de amiodarona podem ser mínimos (hepatomegalia, aumento das transaminases em até 5 vezes os valores normais) e reversíveis após a suspensão do tratamento, contudo foram relatados casos fatais.

Anestesia (vide item 6. Interações Medicamentosas e item 9. Reações Adversas)

Antes da cirurgia, o anestesiologista deve ser informado sobre o tratamento com amiodarona.

Hipertireoidismo (vide item 6. Interações Medicamentosas e item 9. Reações Adversas)

O hipertireoidismo pode ocorrer durante o tratamento com amiodarona ou em até alguns meses após a descontinuação. As características clínicas, normalmente sem importância, como a perda de peso, princípio de arritmia, angina e insuficiência cardíaca congestiva devem alertar o médico. O diagnóstico é sustentado por uma diminuição clara nos níveis séricos de TSH ultrasensível. Nesse caso, a administração de amiodarona deve ser suspensa. A recuperação geralmente ocorre dentro de alguns meses após a suspensão do tratamento; a recuperação clínica antecede a normalização dos testes da função tireoidiana. Casos graves, com presença clínica de tireotoxicose, às vezes fatais, requerem tratamento terapêutico de emergência. O tratamento deve ser ajustado individualmente: medicamentos antitireoidianos (que nem sempre são efetivos), terapia com corticosteroides, betabloqueadores.

Distúrbios neuromusculares (vide item 9. Reações Adversas)

A amiodarona pode induzir a neuropatia sensitivo-motora periférica e/ou miopatia. A recuperação após suspensão do tratamento geralmente ocorre dentro de alguns meses, mas algumas vezes de forma incompleta.

Distúrbios oculares

Se ocorrer diminuição da visão ou a mesma ficar embaçada, deve-se fazer prontamente um exame oftalmológico completo, incluindo fundoscopia. O aparecimento de neuropatia óptica e/ou neurite óptica que são distúrbios do nervo óptico requer a suspensão do tratamento com amiodarona, já que pode levar à cegueira.

PRECAUÇÕES

Uma vez que os efeitos adversos (vide item 9. Reações Adversas) são geralmente dose-relacionados, deve ser administrada a dose mínima efetiva de manutenção.

Durante o tratamento com **Amioron**, os pacientes devem ser instruídos a evitar a exposição aos raios solares e utilizarem medidas de proteção (vide item 9. Reações Adversas)

Monitoramento (vide item 5. Advertências e item 9. Reações Adversas)

Antes do início do tratamento com amiodarona, é recomendada a realização de ECG e avaliação de potássio sérico. O monitoramento das transaminases e ECG é recomendado durante o tratamento.

Além disso, como a amiodarona pode induzir o hipotireoidismo ou hipertireoidismo, particularmente em pacientes com histórico de distúrbios da tireoide, o monitoramento clínico e biológico (TSH ultrasensível) é recomendado antes de iniciar o tratamento com amiodarona. Este monitoramento deve ser conduzido durante o tratamento e por vários meses após a sua descontinuação. O nível sérico de TSH ultrasensível deve ser avaliado quando há suspeita de disfunção da tireoide.

Em particular, no contexto da administração crônica de medicamentos antiarrítmicos, foram relatados casos de aumento na desfibrilação ventricular e/ou arritmia do marcapasso ou do aparelho desfibrilador cardioversor implantável, afetando potencialmente sua eficácia. Portanto, verificações repetidas da função do aparelho são recomendadas antes do início e durante o tratamento com amiodarona.



Anormalidades do hormônio tireoidiano (vide item 9. Reações Adversas)

A presença de iodo na molécula da amiodarona pode alterar o resultado de alguns testes tireoidianos (fixação do iodo radioativo, PBI), mas isto não impede a avaliação da função da tireoide através de outros testes (T3 livre, T4 livre e TSH ultrasensível).

A amiodarona inibe a conversão periférica de tiroxina (T4) em triiodotiroxina (T3) e pode causar alterações bioquímicas isoladas (aumento do nível sérico de T4 livre, com leve redução ou mesmo nível normal de T3 livre), em pacientes clinicamente eutireoidianos (função normal da tireoide). Nesses casos, não há razão para a descontinuação do tratamento.

Deve-se suspeitar de hipotireoidismo se os seguintes sinais clínicos, geralmente leves, ocorrerem: ganho de peso, intolerância ao frio, diminuição das atividades, bradicardia excessiva. O diagnóstico é comprovado pelo claro aumento do nível sérico de TSH ultrasensível. O eutireoidismo é geralmente obtido dentro de 1 a 3 meses após a descontinuação do tratamento. Em situações onde haja risco de vida, a terapia com amiodarona pode ser continuada, em combinação com L-tiroxina. A dose de L-tiroxina deve ser ajustada de acordo com os níveis de TSH.

Gravidez e lactação

A amiodarona é contraindicada durante a gravidez em virtude de seus efeitos na glândula tireoide do feto, a menos que os benefícios superem os riscos ao feto.

A amiodarona é excretada no leite materno em quantidades significativas e por isso, é contraindicada em lactantes.

Populações especiais

Pacientes idosos: em pacientes idosos, a redução da frequência cardíaca pode ser mais pronunciada com o uso da amiodarona.

Crianças: a segurança e eficácia da amiodarona em pacientes pediátricos não foram estabelecidas, portanto a sua utilização não é recomendada.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

De acordo com os dados de segurança da amiodarona, não existem evidências de que a amiodarona prejudique a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacodinâmicas

• Medicamentos que induzem *torsade de pointes* ou prolongamento QT

- Medicamentos que induzem “*torsade de pointes*”

As associações com medicamentos que podem induzir *torsade de pointes* são contraindicadas (vide item 4. Contraindicações):

- Medicamentos antiarrítmicos tais como: da Classe Ia, sotalol, bepridil;
- Medicamentos não antiarrítmicos tais como: vincamina, alguns agentes neurolépticos, cisaprida, eritromicina IV, pentamidina (quando administradas por via parenteral), uma vez que existe um aumento no risco de ocorrer *torsade de pointes* potencialmente letal.

- Medicamentos que causam prolongamento QT

A administração concomitante de amiodarona com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT deve estar baseada em uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios potenciais para cada paciente, pois o risco de “*torsade de pointes*” pode aumentar (vide item 5. Advertências) e os pacientes devem ser monitorados quanto ao prolongamento do intervalo QT.

Fluoroquinolonas devem ser evitadas por pacientes recebendo amiodarona.



• **Medicamentos que reduzem a frequência cardíaca ou que causam distúrbios de automatismo ou condução**

As associações com estes medicamentos não são recomendadas.

- Betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio que reduzem a frequência cardíaca (verapamil, diltiazem), uma vez que podem ocorrer distúrbios de automatismo (bradicardia excessiva) e de condução;

• **Medicamentos que podem induzir hipocalcemia:**

As associações com os seguintes medicamentos não são recomendadas.

- Laxativos estimulantes podem levar a hipocalcemia e conseqüentemente, aumento do risco de *torsade de pointes*. Por isso, devem ser utilizados outros tipos de laxantes;

Deve-se ter cautela quando os seguintes medicamentos são utilizados em associação com **Amioron**:

- Alguns diuréticos indutores de hipocalcemia, isolados ou combinados;

- Corticosteroides sistêmicos (gluco-, mineralo-), tetracosactida;

- Anfotericina B (IV);

Deve-se prevenir o início de hipocalcemia (e corrigir a hipocalcemia); o intervalo QT deve ser monitorado e, em caso de *torsade de pointes*, não administrar antiarrítmicos (instituir marcapasso ventricular; pode ser administrado magnésio IV).

• **Anestesia geral (vide item 5.Precuções e item 9.Reações adversas):**

Foram relatadas complicações potencialmente severas em pacientes submetidos à anestesia geral: bradicardia (irresponsiva à atropina), hipotensão, distúrbios da condução, redução do débito cardíaco.

Foram observados casos muito raros de complicações respiratórias severas (síndrome de angústia respiratória aguda do adulto), às vezes fatais, geralmente no período pós-cirúrgico imediato. Isto pode estar relacionado com uma possível interação com altas concentrações de oxigênio

Efeito de Amioron sobre outros produtos

A amiodarona e/ou seu metabólito, a desetilamiodarona, inibem os CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e a glicoproteína P e podem aumentar a exposição de seus substratos.

Devido à longa meia-vida da amiodarona, as interações podem ser observadas por vários meses após a descontinuação da amiodarona.

• **Substratos P-gp**

A amiodarona é um inibidor da P-gp. A administração concomitante com substratos da P-gp deverá resultar em aumento de suas exposições.

- Digitálicos

Pode ocorrer perturbação no automatismo (bradicardia excessiva) e na condução atrioventricular (ação sinérgica). Além disso, um aumento na concentração plasmática da digoxina é possível devido à redução do *clearance* de digoxina.

Devem ser monitorados os níveis de digoxina plasmática e ECG. Os pacientes devem ser observados quanto aos sinais clínicos de toxicidade digitálica. Pode ser necessário ajuste posológico do digitálico.

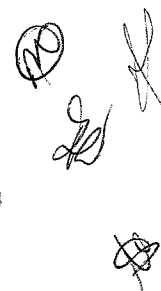
- Dabigatrana

Deve-se ter cautela quando a amiodarona é administrada com dabigatrana devido ao risco de sangramento. Se necessário, ajustar a dose de dabigatrana de acordo com as informações de sua bula.

• **Substratos do CYP 2C9**

A amiodarona aumenta as concentrações de substratos da CYP 2C9 tais como varfarina ou fenitoína através da inibição do citocromo P450 2C9.

- Varfarina

A combinação de varfarina com amiodarona pode exacerbar o efeito do anticoagulante oral, elevando o risco de sangramento. É necessário monitorar os níveis de protrombina (INR) regularmente e ajustar as doses orais do anticoagulante durante e após o tratamento com amiodarona.

- Fenitoína:

A combinação de fenitoína com amiodarona pode resultar em superdose de fenitoína, resultando em sinais neurológicos. Deve ser empregada monitoração clínica e a dose de fenitoína deve ser reduzida logo que surgirem sinais de superdose. Devem ser determinados os níveis de fenitoína plasmática.

• **Substratos do CYP 2D6**

- Flecaïnida:

A amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas da flecaïnida, pela inibição do citocromo CYP2D6. Portanto, a dose de flecaïnida deve ser ajustada.

• **Substratos do CYP P450 3A4:**

Quando tais substâncias são administradas concomitantemente com amiodarona, um inibidor do CYP3A4, pode ocorrer um aumento de suas concentrações no plasma, o que poderá acarretar num possível aumento de sua toxicidade.

- Ciclosporina: a combinação com amiodarona pode aumentar os níveis plasmáticos de ciclosporina. A dose deve ser ajustada.

- Fentanila: a combinação com amiodarona pode acentuar os efeitos farmacológicos da fentanila e aumentar o risco de toxicidade.

- Estatinas: o risco de toxicidade muscular é aumentado pela administração concomitante de amiodarona e estatinas metabolizadas pelo CYP 3A4, tais como sinvastatina, atorvastatina e lovastatina. Recomenda-se o uso de estatinas não metabolizadas pelo CYP3A4 quando administradas com amiodarona.

- Outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A4: lidocaína, tacrolimus, sildenafila, midazolam, triazolam, diidroergotamina, ergotamina e colchicina.

Efeito de outros produtos sobre Amioron

Os inibidores do CYP 3A4 e do CYP 2C8 podem ter um potencial para inibir o metabolismo da amiodarona e aumentar a sua exposição.

Recomenda-se evitar inibidores do CYP 3A4 (por exemplo, suco de toranja e determinados medicamentos) durante o tratamento com amiodarona.

Alimentos: Evitar o consumo de suco de toranja.

Interferência em exames laboratoriais: não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de amiodarona em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Amioron deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 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.

Características físicas e organolépticas

Amioron apresenta-se na forma de comprimido, circular plano, com vinco e coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

012954
P

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com quantidade suficiente de líquido, durante ou após as refeições, por via oral.

Dose de ataque: a dose de ataque usual varia de 600 a 1000mg ao dia durante 8 a 10 dias.

Dose de manutenção: determinar a dose mínima eficaz, que pode variar de 100 a 400mg diários. Considerando a longa meia-vida da amiodarona, o tratamento pode ser administrado em dias alternados (200mg em dias alternados quando a posologia recomendada é de 100mg por dia). Também tem sido adotado o esquema de “janela terapêutica”, administrando-se o medicamento durante 5 dias e instituindo intervalo de 2 dias sem medicação.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de cloridrato de amiodarona administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso o paciente esqueça de administrar uma dose, ele deverá administrá-la assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Este medicamento não deve ser partido.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 1 < 10\%$), incomum ($\geq 0,1 < 1\%$), raro ($\geq 0,01 < 0,1\%$) e muito raro ($< 0,01\%$).

Reação Adversa	Frequência
Distúrbios Sanguíneos e do sistema linfático	
Anemia hemolítica, anemia aplástica e trombocitopenia.	Muito raro
Distúrbios cardíacos	
Bradycardia geralmente moderada e dose dependente.	Comum
Aparecimento ou piora da arritmia, seguida, às vezes, por parada cardíaca (vide item 5..Advertências e item 6.Interações Medicamentosas).	Incomum
Alterações da condução (bloqueio sinoatrial e atrioventricular de vários graus) (vide item 5..Advertências).	Incomum
Bradycardia acentuada ou parada sinusal em pacientes com disfunção do nóculo sinusal e/ou em pacientes idosos.	Muito raro
<i>Torsade de pointes</i> (vide item 5. Advertências e item 6. Interações farmacodinâmicas).	Frequência desconhecida
Distúrbios endócrinos	
Hipotireoidismo.	Comum
Hipertireoidismo, algumas vezes fatal.	Comum
Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH).	Muito raro

jo
V.00_08/2014

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner.

Distúrbios oftálmicos	
Microdepósitos na córnea, geralmente limitados à área subpupilar. Eles podem ser associados com a percepção de halos coloridos, sob luz intensa ou de visão turva. Os microdepósitos na córnea consistem em depósitos de complexos lipídicos e são reversíveis algum tempo após a suspensão do tratamento.	Muito comum
Neuropatia ótica/ neurite, que pode progredir para a cegueira (vide item 5. Advertências).	Muito raro
Distúrbios gastrintestinais	
Distúrbios gastrintestinais benignos (náuseas, vômitos, disgeusia) podem ocorrer em decorrência da dose de ataque e desaparecem com a redução da dose.	Muito comum
Distúrbios gerais	
Granuloma, incluindo granuloma de medula óssea.	Frequência desconhecida
Distúrbios hepatobiliares	
Aumento isolado das transaminases séricas, que são normalmente moderadas (1,5 a 3 vezes o valor normal) no início da terapia. Os níveis podem retornar ao normal com redução da dose ou mesmo espontaneamente.	Muito comum
Distúrbios hepáticos agudos com aumento das transaminases séricas e/ou icterícia, incluindo insuficiência hepática, que às vezes pode ser fatal.	Comum
Doença hepática crônica (pseudo hepatite alcoólica, cirrose), às vezes fatal.	Muito raro
Distúrbios do sistema imunológico	
Edema angioneurótico (Edema de Quincke).	Frequência desconhecida
Investigação	
Aumento do nível sérico de creatinina.	Muito raro
Distúrbios do sistema nervoso	
Tremor extrapiramidal, pesadelos e distúrbios do sono.	Comum
Neuropatia periférica sensorimotor e/ou miopatia são geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento.	Incomum
Ataxia cerebelar, hipertensão intracraniana benigna (pseudo tumor cerebral), cefaleia.	Muito raro
Distúrbios do sistema reprodutivo	
Epididimite, disfunção erétil.	Muito raro
Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino	

P

Toxicidade pulmonar (pneumonite alveolar/ intersticial ou fibrose, pleurite, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização) às vezes fatal (vide item 5. Advertências).	Comum
Hemorragia pulmonar.	Frequência desconhecida
Broncoespasmo em pacientes com insuficiência respiratória severa, especialmente em pacientes asmáticos. Síndrome de angústia respiratória do adulto, algumas vezes fatal, geralmente no período pós-cirúrgico imediato (possível interação com elevadas concentrações de oxigênio) (vide item 5. Advertência e item 6. Interações Medicamentosas).	Muito raro
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Fotossensibilidade.	Muito comum
Pigmentação grisácea ou azulada da pele no caso de utilização prolongada ou de altas doses diárias. Com a interrupção do tratamento essa pigmentação desaparece lentamente.	Comum
Eritema durante o uso de radioterapia, "rash" cutâneos, normalmente inespecíficos, dermatite esfoliativa, alopecia.	Muito raro
Urticária.	Frequência desconhecida
Distúrbios vasculares	
Vasculite.	Muito raro

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Não há muitos dados disponíveis sobre superdose de amiodarona oral. Foram relatados alguns casos de bradicardia sinusal, bloqueio cardíaco, taquicardia ventricular, *torsade de pointes*, insuficiência circulatória e disfunção hepática.

Tratamento

O tratamento deve ser sintomático. A amiodarona e seus metabólitos não são removidos por diálise.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

N.º do lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO.

Registro M.S. n.º 1.5423.0002

Farm. Resp.: Rafaella C. A. Chimiti - CRF-GO n.º 4262

GeoLab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

012957

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS - GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 26/06/2014



Handwritten signature



V.00_08/2014

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten mark

012958



Anexo B
Histórico de Alteração para a 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 da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/08/2014	-	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Versão Inicial	VPS	200MG COM CX BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP)

V 00_08/2014



069

KAVIUM

(aripiprazol)

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.

Comprimido Simples

10 mg e 15 mg

Bula do Profissional de Saúde

KAVIUM
aripiprazol

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KAVIUM

Comprimidos de 10 mg em embalagem com 10, 30 comprimidos e 500 comprimidos (embalagem hospitalar).
Comprimidos de 15 mg em embalagem com 10, 30 comprimidos e 500 comprimidos (embalagem hospitalar).

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de 10 mg contém:

aripiprazol 10 mg
excipientes(*) q.s.p. 1 comprimido

Cada comprimido de 15 mg contém:

aripiprazol 15 mg
excipientes(*) q.s.p. 1 comprimido

(*) manitol, crospovidona, aspartame, essência de hortelã, estearato de cálcio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Esquizofrenia¹

KAVIUM é indicado para o tratamento de esquizofrenia. A eficácia de **KAVIUM** foi estabelecida em quatro estudos com duração entre 4 e 6 semanas. A eficácia na manutenção foi demonstrada em um estudo [vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**].

¹CID F20 - Esquizofrenia

Transtorno Bipolar²

- Monoterapia

KAVIUM é indicado para o tratamento agudo e de manutenção de episódios de mania e mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I. A eficácia foi estabelecida em quatro estudos de monoterapia de 3 semanas. A eficácia na manutenção foi demonstrada em um estudo de monoterapia [vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**].

- Terapia Adjuntiva

KAVIUM é indicado como terapia adjuntiva ao lítio ou valproato para o tratamento agudo de episódios de mania ou mistos associados ao transtorno bipolar do tipo I. A eficácia foi estabelecida em um estudo de terapia adjuntiva de 6 semanas [vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**].

²CID F31 (exceto F31.3, F31.4, F31.5) – Transtorno afetivo bipolar

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Esquizofrenia

A eficácia de aripiprazol no tratamento de esquizofrenia foi avaliada em cinco estudos de curta duração (4 e 6 semanas), controlados por placebo, em pacientes hospitalizados com recidiva aguda, os quais predominantemente atendiam os critérios do DSM-III/IV para esquizofrenia. Quatro dos cinco estudos foram capazes de distinguir aripiprazol do placebo, exceto por um estudo (o menor). Três desses estudos também incluíam um grupo de controle ativo consistindo em risperidona (um estudo) ou haloperidol (dois estudos). No entanto, eles não foram desenhados para permitir uma comparação entre aripiprazol e os comparadores ativos.

Nos quatro estudos positivos para aripiprazol, quatro medidas primárias foram utilizadas para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos. A Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) é um inventário com múltiplos itens de psicopatologia geral utilizados para avaliar os efeitos do tratamento sobre a esquizofrenia. A subescala positiva da PANSS é um subconjunto de itens na PANSS que classifica sete sintomas positivos de esquizofrenia (delírios, desorganização conceitual, comportamento alucinatório, excitação, grandiosidade, desconfiança/perseguição e hostilidade).

A subescala negativa da PANSS é um subconjunto de itens na PANSS que classifica sete sintomas negativos de esquizofrenia (embotamento afetivo, apatia, relacionamento insatisfatório, afastamento social passivo, dificuldade de pensamento abstrato, falta de espontaneidade/fluência no discurso, pensamento estereotipado). A avaliação da Impressão Clínica Global (CGI) reflete a impressão de um observador qualificado e totalmente familiar com manifestações de esquizofrenia acerca do estado clínico geral do paciente.

Em um estudo de quatro semanas (n= 414) para comparação de duas doses fixas de aripiprazol (15 mg/dia ou 30 mg/dia) ao placebo, as doses de aripiprazol foram superiores ao placebo na classificação total da PANSS, subescala positiva da PANSS e classificação de gravidade da CGI. Além disso, a dose de 15 mg foi superior ao placebo na subescala negativa da PANSS.

Em um estudo de quatro semanas (n= 404) para comparação de duas doses fixas de aripiprazol (20 mg/dia ou 30 mg/dia) ao placebo, as doses de aripiprazol foram superiores ao placebo na classificação total da PANSS, subescala positiva da PANSS, subescala negativa da PANSS e classificação de gravidade da CGI.

Em um estudo de seis semanas (n= 420) para comparação de três doses fixas de aripiprazol (10 mg/dia, 15 mg/dia ou 20 mg/dia) ao placebo, as doses de aripiprazol foram superiores ao placebo na classificação total da PANSS, subescala positiva da PANSS e subescala negativa da PANSS.

Em um estudo de seis semanas (n= 367) para comparação de três doses fixas de aripiprazol (2 mg/dia, 5 mg/dia ou 10 mg/dia) ao placebo, a dose de 10 mg de aripiprazol foi superior ao placebo na classificação total da PANSS, a medição primária do resultado do estudo. As doses de 2 mg e 5 mg não demonstraram superioridade ao placebo na medição primária do resultado.

Em um quinto estudo, um estudo de quatro semanas (n= 103) para comparação de aripiprazol na faixa entre 5 mg/dia e 30 mg/dia ao placebo, o aripiprazol foi diferente do placebo de forma significativa apenas em uma análise de pacientes responsivos com base na classificação de gravidade da CGI, um resultado primário para aquele estudo.

Desta maneira, a eficácia das doses diárias de 10 mg, 15 mg, 20 mg e 30 mg foi estabelecida em dois estudos para cada dose. Entre essas doses, não houve evidência de que os grupos de doses mais altas ofereceram qualquer vantagem sobre o grupo de dose mais baixa desses estudos.

Um exame dos subgrupos de população não revelou nenhuma evidência clara de resposta diferenciada com relação à idade, sexo ou raça.

Um estudo de longo prazo incluiu 310 pacientes hospitalizados ou ambulatoriais que atendiam os critérios do DSM-IV para esquizofrenia e que eram estáveis com relação ao histórico e aos sintomas com o uso de outros medicamentos antipsicóticos pelo período de 3 meses ou mais. Esses pacientes tiveram seus medicamentos antipsicóticos descontinuados e foram randomizados para 15 mg/dia de aripiprazol ou placebo por até 26 semanas de observação para recidiva. A recidiva durante a fase duplo-cega foi definida como uma pontuação de

melhora da CGI ≥ 5 (piora mínima), pontuações ≥ 5 (moderadamente grave) nos itens de hostilidade ou atitude não cooperativa da PANSS, ou aumento $\geq 20\%$ na pontuação total da PANSS. Os pacientes que receberam 15 mg/dia de aripiprazol apresentaram um tempo significativamente maior até a recidiva nas 26 semanas subsequentes, em comparação àqueles que receberam placebo.

Transtorno Bipolar

Monoterapia

A eficácia de aripiprazol no tratamento agudo de episódios maníacos foi estabelecida em quatro estudos de três semanas controlados por placebo em pacientes hospitalizados que atendiam os critérios do DSM-IV para transtorno bipolar do tipo I com episódios de mania ou mistos. Esses estudos incluíram pacientes com ou sem traços psicóticos, e dois dos estudos incluíram também pacientes cicladores rápidos ou não.

O instrumento primário utilizado na avaliação de sintomas maníacos foi a escala de classificação de sintomas maníacos Y-MRS (*Young Mania Rating Scale*), uma escala com 11 itens para classificação clínica utilizada tradicionalmente na avaliação do grau de sintomatologia maníaca (irritabilidade, comportamento agressivo/disruptivo, sono, euforia, fala, atividade aumentada, interesse sexual, transtorno da fala/pensamento, conteúdo de pensamento, aparência e discernimento) em uma variação entre 0 (sem traços maníacos) e 60 (pontuação máxima). Um instrumento secundário fundamental foi a classificação da Impressão Clínica Global - Bipolar (CGI-BP).

Em quatro estudos positivos de três semanas, controlados por placebo (n= 268; n= 248; n= 480; n= 485), os quais avaliaram aripiprazol na faixa entre 15 mg e 30 mg uma vez ao dia (com uma dose inicial de 15 mg/dia em dois estudos e 30 mg/dia nos outros dois estudos), aripiprazol foi superior ao placebo na redução da pontuação total da Y-MRS e da pontuação da Escala de Gravidade da Doença pela CGI-BP (mania). Em dois estudos com uma dose inicial de 15 mg/dia, 48% e 44% dos pacientes recebiam 15 mg/dia no *endpoint*. Em dois estudos com uma dose inicial de 30 mg/dia, 86% e 85% dos pacientes recebiam 30 mg/dia no *endpoint*.

Foi conduzido um estudo em pacientes que atendiam os critérios do DSM-IV para transtorno bipolar do tipo I com um episódio maníaco ou misto recente, que haviam sido estabilizados no aripiprazol aberto e que mantiveram uma resposta clínica por, no mínimo, seis semanas. A primeira fase desse estudo foi um período de estabilização aberta no qual pacientes hospitalizados e ambulatoriais foram estabilizados clinicamente e então mantidos em aripiprazol aberto (15 mg/dia ou 30 mg/dia, com uma dose inicial de 30 mg/dia) por, no mínimo, seis semanas consecutivas. 161 pacientes ambulatoriais foram randomizados a seguir de maneira duplo-cega para a mesma dose de aripiprazol recebida enquanto estavam no final do período de estabilização e manutenção, ou para placebo. Eles foram então monitorados quanto a recidivas maníacas ou depressivas. Durante a fase de randomização, o aripiprazol foi superior ao placebo no tempo até o número de recidivas afetivas combinadas (maníacas e depressivas), desfechos primários para esse estudo. A maioria dessas recidivas foi decorrente mais de sintomas maníacos do que de depressivos. Não há dados suficientes para saber se aripiprazol é eficaz em retardar o tempo até a ocorrência de depressão em pacientes com transtorno bipolar do tipo I.

Um exame dos subgrupos de população não revelou nenhuma evidência clara de resposta diferencial com relação à idade e sexo; no entanto, houve quantidade insuficiente de pacientes de cada um dos grupos étnicos para avaliar de forma adequada as diferenças intergrupais.

Terapia Adjuntiva

A eficácia de aripiprazol adjuntiva com lítio ou valproato concomitantes no tratamento de episódios maníacos ou mistos foi estabelecida em um estudo de seis semanas, controlado por placebo (n= 384), com uma fase de duas semanas de monoterapia com introdução de estabilizador de humor em pacientes adultos que atendem os critérios do DSM-IV para transtorno bipolar do tipo I. Esse estudo incluiu pacientes com episódios maníacos ou mistos, e com ou sem traços psicóticos.

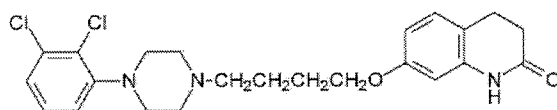
Os pacientes foram introduzidos no lítio (0,6 mEq/L a 1,0 mEq/L) ou valproato (50 μ g/mL a 125 μ g/mL) abertos a níveis séricos terapêuticos e permaneceram em doses estáveis por duas semanas. No final de duas semanas, os pacientes que demonstravam resposta inadequada (melhora na pontuação total da Y-MRS ≥ 16 e $\leq 25\%$) a lítio ou valproato foram randomizados para receber aripiprazol (15 mg/dia ou elevação para 30 mg/dia logo no dia 7) ou placebo como terapia adjuntiva ao lítio ou valproato abertos.

Na fase controlada por placebo de seis semanas, o aripiprazol adjuntivo iniciado a 15 mg/dia com lítio ou valproato concomitante (em uma faixa terapêutica de 0,6 mEq/L a 1,0 mEq/L ou 50 µg/mL a 125 µg/mL, respectivamente) foi superior ao lítio ou valproato com placebo adjuntivo na redução da pontuação total da Y-MRS e na pontuação da Gravidade da Enfermidade pela CGI-BP (mania). 71% dos pacientes que receberam valproato concomitantemente e 62% pacientes que receberam lítio da mesma forma estavam na dose de 15 mg/dia no *endpoint* de seis semanas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

O aripiprazol é o 7-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi]-3,4-dihidrocarbostiril. A fórmula empírica é $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ e seu peso molecular é 448,38. Sua estrutura química é:



Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação do aripiprazol, como ocorre com outras drogas eficazes no tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar, é desconhecido. No entanto, foi proposto que a eficácia do aripiprazol é mediada por uma combinação da atividade agonista parcial nos receptores D₂ e 5-HT_{1A} e da atividade antagonista nos receptores 5-HT_{2A}. Interações com outros receptores fora D₂, 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} podem explicar alguns dos outros efeitos clínicos de aripiprazol (por ex., hipotensão ortostática observada com o aripiprazol pode ser explicada por sua atividade antagonista nos receptores adrenérgicos alfa-1).

Farmacodinâmica

O aripiprazol apresenta grande afinidade com os receptores D₂ e D₃ de dopamina, e 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} de serotonina (valores K_i de 0,34 nM, 0,8 nM, 1,7 nM e 3,4 nM, respectivamente), afinidade moderada com os receptores D₄ de dopamina, 5-HT_{2C} e 5-HT₇ de serotonina, alfa-1 adrenérgico e H₁ de histamina (valores K_i de 44 nM, 15 nM, 39 nM, 57 nM e 61 nM, respectivamente) e afinidade moderada com os sítios de recaptação da serotonina (K_i=98 nM). O aripiprazol não apresenta afinidade relevante com os receptores muscarínicos colinérgicos (CI₅₀ > 1000 nM). Aripiprazol age como agonista parcial dos receptores D₂ de dopamina e 5-HT_{1A} de serotonina e como antagonista do receptor 5-HT_{2A} de serotonina.

Farmacocinética

A atividade de aripiprazol é principalmente devida à droga inalterada, aripiprazol, e em menor medida ao seu metabólito principal, dehidro-aripiprazol, que demonstrou afinidade com os receptores D₂ similar à da droga inalterada, representando 40% da exposição da droga inalterada no plasma. As meias-vidas médias de eliminação são de aproximadamente 75 horas e 94 horas para o aripiprazol e dehidro-aripiprazol, respectivamente. As concentrações no estado de equilíbrio são atingidas em até 14 dias da dosagem das duas porções ativas. O acúmulo de aripiprazol é previsível a partir da farmacocinética de dose única. No estado de equilíbrio, a farmacocinética do aripiprazol é proporcional à dose. A eliminação de aripiprazol é feita predominantemente por meio do metabolismo hepático envolvendo duas isoenzimas P450, CYP2D6 e CYP3A4.

- Absorção

O aripiprazol é bem absorvido após a administração do comprimido, com concentrações de pico no plasma ocorrendo entre 3 e 5 horas; a biodisponibilidade oral absoluta da formulação do comprimido é de 87%. **KAVIUM** pode ser administrado com ou sem alimentos. A administração do comprimido de **KAVIUM** 15 mg com uma refeição padrão com alto teor de gordura não afetou de modo significativo a C_{máx} ou AUC (Área Sob a Curva) de aripiprazol ou seu metabólito ativo dehidro-aripiprazol, mas retardou o T_{máx} em 3 horas para o aripiprazol e 12 horas para o dehidro-aripiprazol.

- Distribuição

O volume da distribuição no estado de equilíbrio de aripiprazol após a administração intravenosa é alto (404 L ou 4,9 L/kg), indicando distribuição extravascular extensiva. Em concentrações terapêuticas, a ligação do aripiprazol e seu metabólito principal a proteínas séricas, principalmente albumina, é superior a 99%. Em voluntários humanos adultos que receberam entre 0,5 mg/dia e 30 mg/dia de aripiprazol por 14 dias, houve uma

ocupação do receptor D2 dependente da dose, indicando penetração cerebral do aripiprazol em humanos.

- Metabolismo e Eliminação

O aripiprazol é metabolizado principalmente por três vias de biotransformação: desidrogenação, hidroxilação e N-dealquilação. Com base em estudos *in vitro*, as enzimas CYP3A4 e CYP2D6 são responsáveis pela desidrogenação e hidroxilação de aripiprazol, e a N-dealquilação é catalisada pela CYP3A4. O aripiprazol é a porção ativa predominante da droga na circulação sistêmica. No estado de equilíbrio, o dehidro-aripiprazol, o qual é o metabólito ativo, representa cerca de 40% da AUC de aripiprazol no plasma.

Aproximadamente 8% dos caucasianos não apresentam capacidade para metabolizar os substratos de CYP2D6 e são classificados como metabolizadores “pobres” (MP), enquanto que os demais são metabolizadores extensivos (ME). Os MPs apresentam um aumento de aproximadamente 80% na exposição do aripiprazol e redução de cerca de 30% na exposição ao metabólito ativo em comparação aos MEs, resultando em uma exposição aproximadamente 60% superior às porções ativas totais de uma dose determinada de aripiprazol em comparação aos MEs. A coadministração de **KAVIUM** com inibidores conhecidos de CYP2D6 nos MEs, como quinidina ou fluoxetina, praticamente dobra a exposição plasmática do aripiprazol, e é necessário um ajuste da dose [vide 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS]. As meias-vidas médias de eliminação são de aproximadamente 75 horas e 146 horas para aripiprazol nos MEs e MPs, respectivamente. O aripiprazol não inibe ou induz a via da CYP2D6.

Após uma dose oral única de aripiprazol marcado com [¹⁴C], aproximadamente 25% e 55% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e nas fezes, respectivamente. Menos de 1% de aripiprazol inalterado foi excretado na urina e aproximadamente 18% da dose oral foi recuperada inalterada nas fezes.

Farmacocinética em populações especiais

- Insuficiência Renal

Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* da creatinina <30 mL/min), a $C_{máx}$ de aripiprazol (administrado em uma dose única de 15 mg) e de dehidro-aripiprazol aumentou em 36% e 53%, respectivamente, mas a AUC foi 15% menor para o aripiprazol e 7% maior para o dehidro-aripiprazol. A excreção renal de aripiprazol e dehidro-aripiprazol inalterados é inferior a 1% da dose. Não é necessário ajuste da dose em indivíduos com insuficiência renal.

- Insuficiência Hepática

Em um estudo de dose única (15 mg de aripiprazol) em indivíduos com graus variáveis de cirrose hepática (Classes Child-Pugh A, B e C), a AUC de aripiprazol, em comparação a indivíduos saudáveis, aumentou em 31% na insuficiência hepática leve, 8% na insuficiência hepática moderada e diminuiu 20% na insuficiência hepática grave. Não foi necessário ajuste da dose em nenhuma dessas diferenças.

- Sexo

A $C_{máx}$ e a AUC de aripiprazol e seu metabólito ativo, dehidro-aripiprazol, são de 30% a 40% maiores em mulheres do que em homens e, equivalentemente, o *clearance* oral aparente de aripiprazol é menor nas mulheres. No entanto, essas diferenças são explicadas basicamente pelas diferenças no peso corporal (25%) entre homens e mulheres. Não há recomendação de ajuste de dose com base no sexo.

- Raça

Apesar de não ter sido conduzido um estudo farmacocinético específico para investigar os efeitos da raça sobre a disposição de aripiprazol, a avaliação farmacocinética da população não revelou evidência de diferenças relacionadas à raça clinicamente significativas na farmacocinética de aripiprazol. Não há recomendação de ajuste de dose com base na raça.

- Tabagismo

Com base em estudos com enzimas hepáticas humanas *in vitro*, o aripiprazol não é um substrato para CYP1A2 e também não sofre glicuronidação direta. Por isso, o tabagismo não deve apresentar efeito sobre a farmacocinética de aripiprazol. De forma consistente com esses resultados *in vitro*, a avaliação farmacocinética da população não revelou diferenças significativas na farmacocinética entre fumantes e não fumantes. Não há recomendação de ajuste de dose com base no tabagismo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **KAVIUM** é contraindicado para pacientes que são hipersensíveis ao aripiprazol ou qualquer um dos seus excipientes. As reações variaram de prurido/urticária a anafilaxia [vide 9. REAÇÕES ADVERSAS].

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em pacientes idosos com psicose associada à demência

- Aumento da mortalidade em pacientes idosos com psicose associada à demência

Os pacientes idosos com psicose associada à demência tratados com drogas antipsicóticas correm maior risco de morte. Análises de dezessete estudos controlados por placebo (duração modal de dez semanas) basicamente em pacientes que recebiam drogas antipsicóticas atípicas revelou risco de morte em pacientes tratados com drogas de 1,6 a 1,7 vezes maior que em pacientes tratados com placebo. Apesar da causa das mortes serem variadas, a maioria dos óbitos pareceram ter natureza cardiovascular (como insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (como pneumonia). O **KAVIUM** (aripiprazol) não é aprovado para o tratamento de pacientes com psicose associada à demência.

- Eventos adversos cardiovasculares, incluindo AVC (Acidente Vascular Cerebral)

Em estudos clínicos controlados por placebo (estudo de duas doses variáveis e uma fixa) de psicose associada à demência, houve uma incidência elevada de eventos adversos cardiovasculares (como AVC, ataque isquêmico transitório), incluindo fatalidades, em pacientes tratados com aripiprazol (idade média: 84 anos; faixa: 78-88 anos). No estudo de dose fixa, houve uma relação de resposta à dose estatisticamente significativa para os eventos adversos cerebrovasculares em pacientes tratados com aripiprazol. O aripiprazol não é aprovado para o tratamento de pacientes com psicose associada à demência.

- Experiência de segurança em pacientes idosos com psicose associada ao Mal de Alzheimer

Em três estudos de dez semanas e controlados por placebo de aripiprazol em pacientes idosos com psicose associada ao mal de Alzheimer (n= 938; idade média: 82,4 anos; faixa: 56-99 anos), os eventos adversos emergentes do tratamento que foram relatados com uma incidência $\geq 3\%$ e incidência com o aripiprazol no mínimo duas vezes maior que com placebo foram letargia [placebo 2%, aripiprazol 5%], sonolência (incluindo sedação) [placebo 3%, aripiprazol 8%] e incontinência (principalmente incontinência urinária) [placebo 1%, aripiprazol 5%], salivação excessiva [placebo 0%, aripiprazol 4%] e tontura [placebo 1%, aripiprazol 4%].

A segurança e a eficácia de aripiprazol no tratamento de pacientes com psicose associada à demência não foram estabelecidas. Se for decidido tratar tais pacientes com **KAVIUM**, deve-se ter cautela, especialmente quanto à ocorrência de dificuldade em engolir ou sonolência excessiva, o que poderia levar a ferimentos ou aspiração acidental.

Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)

Um complexo de sintomas potencialmente fatal ocasionalmente chamado de Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) pode ocorrer com a administração de drogas antipsicóticas, incluindo aripiprazol. Casos raros de SNM ocorreram durante o tratamento com aripiprazol na base de dados clínica mundial. As manifestações clínicas da SNM são hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Sinais adicionais podem incluir creatinofosfoquinase elevada, mioglobulinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda.

A avaliação diagnóstica dos pacientes com essa síndrome é complicada. Ao se chegar a um diagnóstico, é importante excluir casos em que a apresentação clínica inclua enfermidades médicas sérias (como pneumonia e infecção sistêmica) e sinais e sintomas extrapiramidais (SEP) não tratados ou tratados de forma inadequada. Outras considerações importantes no diagnóstico diferencial incluem toxicidade anticolinérgica central, intermação, febre medicamentosa e patologia do sistema nervoso central.

O tratamento da SNM deve incluir: 1) descontinuação imediata de drogas antipsicóticas e outras drogas não essenciais à terapia concomitante; 2) tratamento sintomático intensivo e monitoramento médico; e 3) tratamento de quaisquer problemas médicos sérios concomitantes para os quais haja tratamentos específicos. Não há consenso quanto a regimes de tratamento farmacológico específicos para SNM não complicada. Se um paciente precisar tratamento com droga antipsicótica após se recuperar da SNM, deve-se considerar com cautela a reintrodução de terapia. O paciente deve ser monitorado cuidadosamente, já que recidivas de SNM tem sido relatadas.

Discinesia Tardia

A síndrome de movimentos discinéticos potencialmente involuntários e irreversíveis pode ser desenvolvida por pacientes tratados com drogas antipsicóticas. Apesar de aparentemente haver maior prevalência dessa síndrome entre idosos, especialmente mulheres idosas, é impossível confiar em estimativas de prevalência para prever, na introdução do tratamento antipsicótico, quais pacientes tem maior chance de desenvolver a síndrome. É desconhecido se produtos medicamentosos antipsicóticos diferem quanto ao potencial de causar discinesia tardia.

Acredita-se que o risco de desenvolver discinesia tardia e a possibilidade de que ela se torne irreversível aumenta conforme a duração do tratamento e a dose total acumulada de drogas antipsicóticas administradas ao paciente aumentem. No entanto, embora menos comumente, a síndrome pode se desenvolver após períodos de tratamento relativamente curtos a doses baixas.

Não há tratamentos conhecidos para casos estabelecidos de discinesia tardia, apesar de que a síndrome pode diminuir parcial ou completamente se o tratamento antipsicótico for interrompido. Por si só, o tratamento antipsicótico pode, no entanto, suprimir total ou parcialmente os sinais e sintomas da síndrome e, assim, mascarar o processo subjacente. O efeito que a supressão sintomática possui no processo de longo prazo da síndrome é desconhecido.

Dadas essas considerações, o **KAVIUM** deve ser prescrito de forma que seja mais provável minimizar a ocorrência de discinesia tardia. O tratamento antipsicótico crônico deve ser geralmente reservado a pacientes que sofrem de uma enfermidade crônica (1) que se sabe que seja responsiva a drogas antipsicóticas e (2) para os quais tratamentos alternativos, igualmente eficazes, mas possivelmente menos danosos, não estejam disponíveis ou não sejam adequados. Em pacientes que necessitem de tratamento crônico, a menor dose e a menor duração do tratamento que produza uma resposta clínica satisfatória devem ser buscadas. A necessidade de tratamento contínuo deve ser reavaliada periodicamente.

Se aparecerem sinais e sintomas de discinesia tardia em um paciente que esteja recebendo **KAVIUM**, a descontinuação da droga deve ser considerada. No entanto, alguns pacientes talvez precisem do tratamento com **KAVIUM**, independentemente da presença da síndrome.

Hiperglicemia e Diabetes Mellitus

Foi relatada hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada à cetoacidose ou coma hiperosmolar ou morte, em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos. Houve poucos relatos de hiperglicemia em pacientes tratados com aripiprazol [vide 9. **REAÇÕES ADVERSAS**]. Apesar de menos pacientes terem sido tratados com aripiprazol, não é conhecido se essa experiência mais limitada é a única razão para a falta de relatos desse tipo. A avaliação da relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e anormalidades da glicose é complicada pela possibilidade de um risco elevado subjacente de diabetes mellitus em pacientes com esquizofrenia e uma incidência elevada de diabetes mellitus na população em geral. Dados esses aspectos conflitantes, a relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e eventos adversos relacionados à hiperglicemia não é totalmente compreendida. No entanto, estudos epidemiológicos que não incluíam aripiprazol sugerem um risco elevado de eventos adversos emergentes do tratamento e relacionados à hiperglicemia em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos incluídos nesses estudos.

Em virtude de aripiprazol não ser comercializado no momento em que esses estudos foram realizados, não se sabe se aripiprazol está associado a esse risco elevado. Estimativas precisas de risco para eventos adversos relacionados à hiperglicemia em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos não estão disponíveis.

Pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus que começaram a receber antipsicóticos atípicos devem ser monitorados regularmente quanto à piora do controle glicêmico. Pacientes com fatores de risco para diabetes mellitus (como obesidade, histórico familiar de diabetes) que estejam dando início ao tratamento com antipsicóticos atípicos devem se submeter a testes de glicose sérica em jejum no início do tratamento e periodicamente durante o tratamento. Todos os pacientes tratados com antipsicóticos atípicos devem ser monitorados quanto a sintomas de hiperglicemia, incluindo polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza. Pacientes que desenvolverem sintomas de hiperglicemia durante o tratamento com antipsicóticos atípicos devem se submeter a testes de glicose sérica em jejum. Em alguns casos, a hiperglicemia foi resolvida quando o antipsicótico atípico foi descontinuado. No entanto, alguns pacientes precisaram continuar o tratamento antidiabético, apesar da descontinuação da droga suspeita.

Hipotensão Ortostática

O aripiprazol pode causar hipotensão ortostática possivelmente em virtude de seu antagonismo ao receptor α_1 -

adrenérgico. A incidência de eventos relacionados à hipotensão ortostática em estudos de curta duração e controlados por placebo em pacientes adultos recebendo aripiprazol oral (n= 2467) incluiu (incidência com aripiprazol, incidência com placebo): hipotensão ortostática (1%, 0,3%), tontura postural (0,5%, 0,3%) e síncope (0,5%, 0,4%).

A incidência de uma alteração ortostática significativa na pressão arterial (definida como uma redução na pressão arterial sistólica ≥ 20 mmHg acompanhada de uma elevação na frequência cardíaca ≥ 25 em comparação entre a posição em pé e a posição supina) para o aripiprazol não foi significativamente diferente do placebo (incidência com aripiprazol, incidência com placebo) em pacientes adultos tratados com aripiprazol oral (4%, 2%).

O aripiprazol deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardiovascular conhecida (histórico de infarto do miocárdio ou doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca ou anormalidades da condução), doença cerebrovascular ou condições que poderiam predispor os pacientes à hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensivos).

Leucopenia, Neutropenia e Agranulocitose

Efeito da classe: em estudos clínicos e/ou experiência pós-comercialização, têm sido relatados eventos de leucopenia/neutropenia relacionados temporariamente a agentes antipsicóticos, incluindo aripiprazol. Também foi relatada agranulocitose.

Fatores de risco possíveis para leucopenia/neutropenia incluem contagem de leucócitos (WBC) preexistente baixa e histórico de leucopenia/neutropenia induzidas pela droga. Pacientes com histórico de WBC baixa clinicamente significativa ou leucopenia/neutropenia induzidas pela droga devem ter seu hemograma completo (CBC) monitorado frequentemente durante os primeiros meses de terapia e a descontinuação de **KAVIUM** deve ser considerada ao primeiro sinal de queda clinicamente significativa na WBC na ausência de outros fatores causais. Pacientes com neutropenia clinicamente significativa devem ser monitorados cuidadosamente quanto à febre ou outros sinais ou sintomas de infecção e tratados imediatamente, se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) devem descontinuar **KAVIUM** e ter sua WBC monitorada até a recuperação.

Convulsões

Em estudos de curto prazo e controlados por placebo, convulsões ocorreram em 0,1% (3/2467) dos pacientes adultos tratados com aripiprazol oral. Como ocorre com outras drogas antipsicóticas, o aripiprazol deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de convulsões ou com condições que reduzam o limiar convulsivo, como no caso de demência de Alzheimer. Condições que reduzam o limiar convulsivo podem ser mais predominantes em uma população com idade a partir de 65 anos.

Potencial para comprometimento cognitivo ou motor

KAVIUM como outros antipsicóticos, pode comprometer potencialmente as habilidades de julgamento, pensamento ou motoras. Por exemplo, em estudos de curto prazo e controlados por placebo, a sonolência (incluindo sedação) foi relatada em pacientes adultos (n= 2467) tratados com aripiprazol oral (incidência com aripiprazol: 11%, incidência com placebo: 6%). A sonolência (incluindo sedação) levou à descontinuação em 0,3% (8/2467) dos pacientes adultos que recebiam aripiprazol em estudos de curto prazo e controlados por placebo.

Apesar da incidência de aumento relativamente modesta desses eventos em comparação ao placebo, os pacientes devem ser alertados sobre o risco de operar máquinas perigosas, incluindo automóveis, até que eles tenham certeza razoável de que a terapia com aripiprazol não os afeta de modo adverso.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Regulação da temperatura corporal

A perda da habilidade do corpo em reduzir a temperatura corporal central tem sido atribuída a agentes antipsicóticos. Recomenda-se atenção adequada na prescrição de aripiprazol para pacientes que passarão por situações que possam contribuir para uma elevação na temperatura corporal central (como exercício extenuante, exposição a calor extremo, administração concomitante de medicamento com atividade anticolinérgica, ou sujeição à desidratação) [vide 9. REAÇÕES ADVERSAS].

Suicídio

A possibilidade de tentativa de suicídio é inerente a enfermidades psicóticas e transtorno bipolar. Uma supervisão cuidadosa de pacientes de alto risco deve ser realizada durante a terapia. Deve-se prescrever **KAVIUM** na menor quantidade consistente com o controle eficaz do paciente de modo a reduzir o risco de superdosagem [vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**].

Disfagia

A falta de motilidade do esôfago e aspiração tem sido associadas ao uso de drogas antipsicóticas, incluindo **KAVIUM**. A pneumonia por aspiração é uma causa comum de morbidade e mortalidade em pacientes idosos, especialmente entre aqueles com demência de Alzheimer avançada. O aripiprazol e outras drogas psicóticas devem ser utilizados com cuidado em pacientes com risco de pneumonia por aspiração [vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**: Uso em pacientes idosos com psicose associada à demência e **9. REAÇÕES ADVERSAS**].

Uso em pacientes com enfermidade concomitantes

A experiência clínica com aripiprazol em pacientes com certas enfermidades sistêmicas concomitantes é limitada. Aripiprazol não foi avaliado ou utilizado em uma extensão considerável em pacientes com histórico recente de infarto do miocárdio ou doença cardíaca instável. Pacientes com esses diagnósticos foram excluídos dos estudos clínicos pré-comercialização [vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**].

Abuso e Dependência

Aripiprazol não foi estudado sistematicamente em humanos com relação ao seu potencial de abuso, tolerância ou dependência física. Em estudos de dependência física em macacos, sintomas de abstinência foram observados mediante a interrupção abrupta da administração. Enquanto estudos clínicos não revelaram qualquer tendência para comportamento de busca pela droga, essas observações não foram sistemáticas e não é possível prever com base nessa experiência limitada até que ponto uma droga que age no sistema nervoso central será mal utilizada, usada com fins recreativos e/ou excessivamente utilizada, uma vez que seja comercializada. Consequentemente, os pacientes devem ser avaliados cuidadosamente quanto a um histórico de abuso de drogas. Tais pacientes devem ser rigorosamente observados com relação a sinais de mau uso ou abuso (como desenvolvimento de tolerância, aumento na dose, comportamento de busca pela droga).

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade**- Carcinogênese**

Estudos de carcinogênese foram conduzidos em camundongos ICR e ratos *Sprague-Dawley* (SD) e F344. O aripiprazol foi administrado por dois anos na dieta a doses de 1 mg/kg/dia, 3 mg/kg/dia, 10 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia a camundongos ICR, e 1 mg/kg/dia, 3 mg/kg/dia e 10 mg/kg/dia a ratos F344 (0,2 vezes a 5 vezes e 0,3 vezes a 3 vezes a dose humana máxima recomendada [DHMR] em mg/m², respectivamente).

Ademais, os ratos SD receberam doses orais por dois anos a 10 mg/kg/dia, 20 mg/kg/dia, 40 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia (3 vezes a 19 vezes a DHMR em mg/m²). O aripiprazol não induziu tumores em camundongos ou ratos machos. Em camundongos fêmeas, as incidências de adenomas na glândula pituitária e adenocarcinomas e adenoacantomas das glândulas mamárias foram altas a doses de 3 mg/kg/dia a 30 mg/kg/dia na dieta (0,1 vez a 0,9 vez a exposição humana à DHRM em mg/m²). Em ratos fêmeas, a incidência de fibroadenomas nas glândulas mamárias foi elevada a uma dose de 10/mg/kg/dia na dieta (0,1 vez a exposição humana à DHRM com base na AUC e 3 vezes a DHRM em mg/m²); e as incidências de carcinomas adrenocorticais e adenomas/carcinomas adrenocorticais combinados foram elevadas a uma dose oral de 60 mg/kg/dia (14 vezes a exposição humana à DHRM com base na AUC e 19 vezes a DHRM em mg/m²).

Alterações proliferativas na glândula mamária e pituitária de roedores têm sido observadas após a administração crônica de outros agentes antipsicóticos e são consideradas mediadas pela prolactina. A prolactina sérica não foi medida nos estudos de carcinogenicidade de aripiprazol. No entanto, elevações nos níveis séricos de prolactina foram observados em camundongos fêmeas em um estudo de treze semanas nas doses associadas aos tumores pituitário e da glândula mamária. A prolactina sérica não foi elevada em ratos fêmeas em estudos de dieta de quatro e treze semanas na dose associada a tumores na glândula mamária. A relevância para o risco em humanos dos achados de tumores endócrinos mediados pela prolactina em roedores é desconhecida.

- Mutagênese

O potencial mutagênico de aripiprazol foi testado no ensaio *in vitro* de mutação reversa bacteriana, ensaio *in vitro* de reparo de DNA bacteriano, ensaio *in vitro* de mutação genética sequencial de células de linfoma de

camundongos, ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em células de pulmão de hamster chinês (CHL, em inglês), ensaios *in vivo* de micronúcleos de camundongos e em estudo de síntese não programado de DNA em ratos. O aripiprazol e um metabólito (2,3-DCPP) foram clastogênicos em ensaios *in vitro* de aberração cromossômica em células CHL com e sem ativação metabólica. O metabólito 2,3-DCPP produziu elevações no número de aberrações no ensaio *in vitro* nas células CHL na ausência de ativação metabólica. Uma resposta positiva foi obtida no ensaio *in vivo* de micronúcleos de camundongos; no entanto, a resposta foi devida a um mecanismo não considerado relevante em humanos.

- Comprometimento da Fertilidade

Ratos fêmeas foram tratados com doses orais de 2 mg/kg/dia, 6 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia (0,6 vez, 2 vezes e 6 vezes a dose humana recomendada máxima [DHRM] em mg/m²) de aripiprazol duas semanas antes do acasalamento até o dia 7 de gestação. Irregularidades no ciclo estrogênico e aumento do corpo lúteo foram observados em todas as doses, mas não foi observado comprometimento da fertilidade. Aumento nas perdas de pré-implantação foi observado nas doses de 6 mg/kg e 20 mg/kg, e diminuição do peso fetal foi observada na dose de 20 mg/kg.

Ratos machos foram tratados com doses orais de 20 mg/kg/dia, 40 mg/kg/dia e 60 mg/kg/dia (6 vezes, 13 vezes e 19 vezes a DHRM em mg/m²) de aripiprazol nove semanas antes do acasalamento e durante o acasalamento. Distúrbios na espermatogênese foram observados na dose de 60 mg/kg, e atrofia na próstata foi observada nas doses 40 mg/kg e 60 mg/kg, mas não foi observado comprometimento da fertilidade.

Uso em populações específicas

- Gravidez

Gravidez, Categoria C: em estudos com animais, o aripiprazol demonstrou toxicidade do desenvolvimento, incluindo possíveis efeitos teratogênicos em ratos e coelhos.

Ratas prenhes foram tratadas com doses orais de 3 mg/kg/dia, 10 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia (1 vez, 3 vezes e 10 vezes a dose humana recomendada máxima [DHRM] em mg/m²) de aripiprazol durante o período de organogênese. A gestação foi levemente prolongada a 30 mg/kg. O tratamento causou um leve atraso no desenvolvimento fetal, conforme evidenciado pelo peso fetal reduzido (30 mg/kg), testículos retidos (30 mg/kg) e atraso na ossificação esquelética (10 mg/kg e 30 mg/kg). Não houve efeitos adversos na sobrevivência embriofetal ou do filhote. A prole nascida apresentou peso corporal reduzido (10 mg/kg e 30 mg/kg) e incidências elevadas de nódulos hepatodiafragmáticos e hérnia diafragmática a 30 mg/kg (os outros grupos de dose não foram examinados com relação a esses achados). Também foi observada baixa incidência de hérnia diafragmática em fetos expostos a 30 mg/kg.

No período pós-natal, foi observada abertura vaginal tardia a 10 mg/kg e 30 mg/kg e desempenho reprodutivo comprometido (redução da taxa de fertilidade, de corpo lúteo, de implantes e de fetos vivos, e aumento na perda pós-implantação, provavelmente mediada por efeitos na prole feminina) foi observado a 30 mg/kg. Foi observada certa toxicidade materna a 30 mg/kg. No entanto, não houve evidências que sugiram que esses efeitos no desenvolvimento foram secundários à toxicidade materna.

Coelhas prenhes foram tratadas com doses orais de 10 mg/kg/dia, 30 mg/kg/dia e 100 mg/kg/dia (2 vezes, 3 vezes e 11 vezes a exposição humana da DHRM com base na AUC e 6 vezes, 19 vezes e 65 vezes a DHRM em mg/m²) de aripiprazol durante o período de organogênese. Foram observados redução no consumo alimentar materno e elevação nos abortos a 100 mg/kg. O tratamento causou elevação na mortalidade fetal (100 mg/kg), peso fetal reduzido (30 mg/kg e 100 mg/kg), incidência elevada de uma anormalidade esquelética (*sternebrae* fundida a 30 mg/kg e 100 mg/kg) e variações esqueléticas de menor relevância (100 mg/kg).

Em um estudo no qual ratos foram tratados com doses orais de 3 mg/kg/dia, 10 mg/kg/dia e 30 mg/kg/dia (1 vez, 3 vezes e 10 vezes a DHRM em mg/m²) de aripiprazol no pré-natal e no pós-natal (do dia 17 de gestação até o dia 21 pós-parto), toxicidade materna leve e gestação levemente prolongada foram observadas a 30 mg/kg. Uma elevação no número de natimortos e reduções no peso dos filhotes (persistindo durante a idade adulta) e na sobrevivência foram observadas nessa dose.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. É desconhecido se aripiprazol pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Recém-nascidos que foram expostos à fármacos antipsicóticos durante o terceiro trimestre de gravidez apresentam o risco para sintomas extrapiramidais e/ou de abstinência após o parto. Há relatos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência,

dificuldade respiratória e distúrbio alimentar nestes recém-nascidos. Essas complicações variaram em gravidade; enquanto que em alguns casos os sintomas foram autolimitados, em outros foi requerido suporte da unidade de terapia intensiva (UTI) e de hospitalização prolongada. Existem relatos muito raros desses eventos com a exposição ao aripiprazol. As pacientes devem avisar ao médico se engravidarem ou se pretendem engravidar durante o tratamento com aripiprazol. **KAVIUM** deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais compensarem o possível risco ao feto.

Gravidez, Categoria C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

- Trabalho de parto

O efeito de aripiprazol no trabalho de parto em humanos é desconhecido.

- Uso por lactantes

Aripiprazol foi excretado no leite de ratas durante a amamentação. É desconhecido se aripiprazol ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Recomenda-se que mulheres que estejam recebendo aripiprazol não amamentem.

- Uso pediátrico

Não há indicação aprovada para o uso de **KAVIUM** em pacientes pediátricos.

- Uso geriátrico

Em estudos formais de farmacocinética de dose única (com aripiprazol administrado em dose única de 15 mg), o *clearance* do aripiprazol foi 20% menor em indivíduos idosos (≥ 65 anos) em comparação a indivíduos adultos mais jovens (18 a 64 anos). No entanto, não houve efeito detectável atribuível à idade na análise de farmacocinética da população de pacientes esquizofrênicos. Além disso, a farmacocinética de aripiprazol após múltiplas doses em pacientes idosos aparentou ser semelhante à observada em indivíduos saudáveis e jovens. Não há recomendação de ajuste de dose para pacientes idosos [vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**].

Dos 13.543 pacientes tratados com aripiprazol oral em estudos clínicos, 1.073 (8%) tinham no mínimo 65 anos de idade e 799 (6%) tinham no mínimo 75 anos de idade. A maior parte (81%) dos 1.073 pacientes foi diagnosticada com Demência do tipo de Alzheimer.

Estudos de aripiprazol controlados por placebo em esquizofrenia e mania bipolar não incluíram uma quantidade suficiente de indivíduos com no mínimo 65 anos de idade para determinar se eles respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens.

Estudos em pacientes idosos com psicose associada ao Mal de Alzheimer sugeriram que possa haver um perfil de tolerância diferente nessa população em comparação a pacientes mais jovens com esquizofrenia [vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**: Uso em pacientes idosos com psicose associada à demência]. A segurança e a eficácia de aripiprazol no tratamento de pacientes com psicose associada ao Mal de Alzheimer não foram estabelecidas. Se for decidido tratar tais pacientes com aripiprazol, deve-se ter cautela.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em virtude dos efeitos principais de aripiprazol sobre o sistema nervoso central, deve-se ter cautela quando **KAVIUM** for administrado em combinação com álcool ou outras drogas com ação central.

Devido ao seu antagonismo do receptor alfa adrenérgico, aripiprazol possui o potencial de intensificar os efeitos de certos agentes anti-hipertensivos.

Potencial de outras drogas afetarem KAVIUM

Aripiprazol não é um substrato das enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2E1. Aripiprazol também não sofre glicuronidação direta. Isto sugere que uma interação de aripiprazol com inibidores ou indutores dessas enzimas, ou outros fatores, como tabagismo, seja improvável.

CYP3A4 e CYP2D6 são responsáveis pelo metabolismo de aripiprazol. Os agentes indutores de CYP3A4 (como carbamazepina) podem causar uma elevação no *clearance* de aripiprazol e redução nos níveis séricos. Inibidores de CYP3A4 (como cetoconazol) ou CYP2D6 (como quinidina, fluoxetina ou paroxetina) podem inibir a

eliminação de aripiprazol e causar elevação nos níveis séricos.

- Cetoconazol e outros inibidores de CYP3A4

A coadministração de cetoconazol (200 mg/dia por quatorze dias) com uma dose única de 15 mg de aripiprazol elevou a AUC de aripiprazol e de seu metabólito ativo em 63% e 77%, respectivamente. O efeito de uma dose mais alta de cetoconazol (400 mg/dia) não foi estudado. Quando cetoconazol é administrado concomitantemente com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para a metade de sua dose normal. Espera-se que outros inibidores fortes de CYP3A4 (itraconazol) tenham efeitos similares e necessitem de reduções semelhantes na dose; inibidores moderados (eritromicina, suco de toranja [*grapefruit*, em inglês]) não foram estudados. Quando um inibidor de CYP3A4 for retirado da terapia combinada, a dose de aripiprazol deve ser elevada.

- Quinidina e outros inibidores de CYP2D6

A coadministração de uma dose única de 10 mg de aripiprazol com quinidina (166 mg/dia por treze dias), um potente inibidor de CYP2D6, elevou a AUC de aripiprazol em 112%, mas reduziu a AUC de seu metabólito ativo, dehidro-aripiprazol, em 35%. A dose de aripiprazol deve ser reduzida para a metade de sua dose normal quando quinidina for administrada concomitantemente com aripiprazol. Espera-se que outros inibidores significativos de CYP2D6, como fluoxetina ou paroxetina, tenham efeitos similares e levem a reduções semelhantes da dose. Quando um inibidor de CYP2D6 for retirado da terapia combinada, a dose de aripiprazol deve ser elevada.

- Carbamazepina e outros indutores de CYP3A4

A coadministração de carbamazepina (200 mg, duas vezes ao dia), um indutor potente de CYP3A4, com aripiprazol (30 mg/dia) resultou em uma redução aproximada de 70% nos valores da $C_{\text{máx}}$ e AUC de aripiprazol e seu metabólito ativo, dehidro-aripiprazol. Quando carbamazepina é adicionada à terapia com aripiprazol, a dose deste deve ser dobrada. Aumentos adicionais na dose devem ser baseados na avaliação clínica. Quando carbamazepina for retirada da terapia combinada, a dose de aripiprazol deve ser reduzida.

Potencial de KAVIUM afetar outras drogas

Há baixa probabilidade de aripiprazol causar interações farmacocinéticas clinicamente importantes com drogas metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450. Em estudos *in vivo*, doses entre 10 mg/dia e 30 mg/dia de aripiprazol não apresentaram efeito significativo no metabolismo por substratos de CYP2D6 (dextrometorfano), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (omeprazol, varfarina) e CYP3A4 (dextrometorfano). Além disso, aripiprazol e dehidro-aripiprazol não apresentaram potencial para alterar o metabolismo mediado por CYP1A2 *in vitro*.

Não foram observados efeitos de aripiprazol sobre a farmacocinética de lítio ou valproato.

- Álcool

Não houve diferença significativa entre aripiprazol administrado concomitantemente com etanol e placebo coadministrado com etanol sobre o desempenho das habilidades motoras totais ou sobre as respostas a estímulos em indivíduos saudáveis. Como ocorre com a maior parte dos medicamentos psicoativos, os pacientes devem ser alertados para evitar ingerir álcool durante o tratamento com KAVIUM.

Drogas sem interações clinicamente importantes com KAVIUM

- Famotidina

A coadministração de aripiprazol (em uma dose única de 15 mg) com uma dose única de 40 mg do antagonista de H₂, famotidina, um bloqueador potente do ácido gástrico, reduziu a solubilidade de aripiprazol e, conseqüentemente, sua taxa de absorção, reduzindo em 37% e 21% a $C_{\text{máx}}$ de aripiprazol e dehidro-aripiprazol, respectivamente, e em 13% e 15% a extensão de absorção (AUC), respectivamente.

Não é necessário ajuste na dosagem de aripiprazol quando administrado concomitantemente a famotidina.

- Valproato

Quando valproato (500 mg/dia – 1500 mg/dia) e aripiprazol (30 mg/dia) foram administrados concomitantemente, a $C_{\text{máx}}$ e a AUC de aripiprazol no estado de equilíbrio foram reduzidas em 25%. Não é necessário ajuste na dosagem de aripiprazol quando administrado concomitantemente ao valproato. Quando aripiprazol (30 mg/dia) e valproato (1000 mg/dia) foram administrados concomitantemente, no estado de equilíbrio não houve alterações clinicamente significativas na $C_{\text{máx}}$ ou AUC de valproato. Não é necessário ajuste na dosagem de valproato quando administrado concomitantemente ao aripiprazol.

- Lítio

Uma interação farmacocinética entre aripiprazol e lítio é improvável em virtude deste último não se ligar a proteínas plasmáticas, não ser metabolizado e ser quase que totalmente excretado inalterado na urina. A coadministração de doses terapêuticas de lítio (1200 mg/dia – 1800 mg/dia) por vinte e um dias com aripiprazol (30 mg/dia) não resultou em alterações clinicamente significativas na farmacocinética de aripiprazol ou de seu metabólito ativo, dehidro-aripiprazol ($C_{máx}$ e AUC tiveram elevação inferior a 20%).

Não é necessário ajuste na dosagem de aripiprazol quando administrado concomitantemente a lítio. A coadministração de aripiprazol (30 mg/dia) com lítio (900 mg/dia) não resultou em alterações clinicamente significativas na farmacocinética do lítio.

Não é necessário ajuste na dosagem de lítio quando administrado concomitantemente ao aripiprazol.

- Lamotrigina

A coadministração entre 10 mg/dia e 30 mg/dia de doses orais de aripiprazol por quatorze dias a pacientes com transtorno bipolar do tipo I não apresentou efeitos sobre a farmacocinética no estado de equilíbrio entre 100 mg/dia e 400 mg/dia de lamotrigina, um substrato da UDP - glucuronosiltransferase 1A4. Não é necessário ajuste na dosagem de lamotrigina quando aripiprazol for incluído na terapia com lamotrigina.

- Dextrometorfano

Aripiprazol a doses entre 10 mg/dia e 30 mg/dia por quatorze dias não apresentou efeito sobre a O-dealquilação de dextrometorfano ao seu metabólito principal, dextrorfano, uma via dependente da atividade de CYP2D6. Aripiprazol também não apresentou efeito sobre a N-demetilação de dextrometorfano ao seu metabólito 3-metoximorfino, uma via dependente da atividade de CYP3A4. Não é necessário ajuste na dosagem de dextrometorfano quando administrado concomitantemente a aripiprazol.

- Varfarina

A dose de 10 mg/dia de aripiprazol por quatorze dias não apresentou efeito sobre a farmacocinética de R-varfarina e S-varfarina ou sobre o ponto final da farmacodinâmica da Razão Normalizada Internacional, indicando ausência de efeito clinicamente relevante de aripiprazol sobre o metabolismo de CYP2C9 e CYP2C19 ou sobre a ligação de varfarina à proteínas plasmáticas de alta afinidade. Não é necessário ajuste na dosagem de varfarina quando administrada concomitantemente a aripiprazol.

- Omeprazol

A dose de 10 mg/dia de aripiprazol por quinze dias não apresentou efeito sobre a farmacocinética de uma dose única de 20 mg de omeprazol, um substrato de CYP2C19, em indivíduos saudáveis. Não é necessário ajuste na dosagem de omeprazol quando administrado concomitantemente a aripiprazol.

Anormalidades em testes laboratoriais

Uma comparação entre grupos em estudos de três a seis semanas e controlados por placebo em adultos não revelou diferenças medicamente importantes entre os grupos de aripiprazol e placebo nas proporções de pacientes apresentando alterações potencial e clinicamente significativas nos parâmetros de rotina de bioquímica sérica, hematologia ou análise de urina. De maneira semelhante, não foram observadas diferenças entre aripiprazol e placebo na incidência de descontinuações em razão de alterações na bioquímica sérica, hematologia ou análise de urina em pacientes adultos.

Em um estudo de longo prazo (26 semanas) controlado por placebo, não foram observadas diferenças medicamente importantes entre os pacientes recebendo aripiprazol e aqueles recebendo placebo na alteração média a partir da linha basal nos valores de prolactina, glicose em jejum, triglicérides, HDL, LDL ou colesterol total.

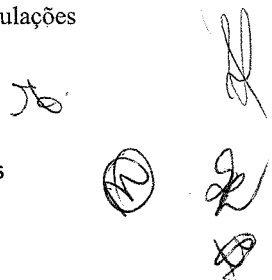
Alterações no ECG

Comparações entre grupos para a análise conjunta de estudos controlados por placebo em pacientes com esquizofrenia e mania bipolar não revelaram diferenças significativas entre aripiprazol oral e placebo na proporção de pacientes apresentando alterações potencialmente importantes nos parâmetros do ECG.

Aripiprazol foi associado a uma elevação mediana na frequência cardíaca de duas batidas por minuto, em comparação à ausência de elevação entre pacientes recebendo placebo.

Interação com nicotina

A avaliação farmacocinética da população não revelou diferenças farmacocinéticas significativas entre fumantes e não fumantes (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Farmacocinética em Populações Especiais – Tabagismo).



Interação com alimentos

KAVIUM pode ser administrado com ou sem alimentos (vide 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Farmacocinética – Absorção).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar à temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Prazo de validade: até 24 meses após a data de fabricação.

Número do 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

10 mg: comprimido branco a esbranquiçado, de formato oblongo;

15 mg: comprimido branco a esbranquiçado, de formato arredondado, biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Esquizofrenia**

A dose de início e a dose-alvo recomendadas para **KAVIUM** é de 10 mg/dia ou 15 mg/dia uma vez ao dia, independente das refeições. **KAVIUM** tem sido avaliado sistematicamente e demonstrou ser eficaz em uma variação de dose entre 10 mg/dia e 30 mg/dia; no entanto, doses superiores a 10 mg/dia ou 15 mg/dia não foram mais eficazes. Em geral, aumentos na dosagem não devem ser feitos antes de duas semanas, o tempo necessário para se atingir o estado de equilíbrio [vide 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA].

Tratamento de Manutenção: A manutenção da eficácia na esquizofrenia foi demonstrada em um estudo envolvendo pacientes com esquizofrenia que permaneceram com sintomas estáveis ao receber outros medicamentos antipsicóticos por períodos de, no mínimo, três meses. Esses pacientes tiveram seus medicamentos descontinuados, foram randomizados para 15 mg/dia de **KAVIUM** ou placebo e foram monitorados quanto à recidiva [vide 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA]. Os pacientes devem ser reavaliados periodicamente para determinar a necessidade de continuar com o tratamento de manutenção.

- Troca de outros antipsicóticos

Não há dados coletados de forma sistemática para avaliar especificamente pacientes com esquizofrenia que tenham trocado outros antipsicóticos por **KAVIUM**, ou dados relativos à administração concomitante com outros antipsicóticos. Ao passo que a descontinuação imediata do tratamento antipsicótico anterior possa ser aceitável para alguns pacientes com esquizofrenia, a descontinuação mais gradual pode ser mais adequada para os demais pacientes. Em todos os casos, o período de sobreposição da administração dos antipsicóticos deve ser minimizado.

Transtorno Bipolar

A dose de início e a dose-alvo recomendada é de 15 mg uma vez ao dia como monoterapia ou como terapia adjuntiva com lítio ou valproato. **KAVIUM** deve ser administrado independentemente das refeições. A dose pode ser elevada para 30 mg/dia com base na resposta clínica. A segurança das doses superiores a 30 mg/dia não foi avaliada em estudos clínicos [vide 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA].

Tratamento de Manutenção: A manutenção da eficácia no transtorno bipolar do tipo I foi demonstrada em um estudo envolvendo pacientes que permaneceram com sintomas estáveis ao receberem aripiprazol (15 mg/dia ou 30 mg/dia, como monoterapia) por, no mínimo, seis semanas consecutivas. Esses pacientes tiveram seus medicamentos descontinuados, foram randomizados para aripiprazol ou placebo na mesma dose em que foram estabilizados e foram monitorados quanto à recidiva [vide 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA]. Os pacientes devem ser reavaliados periodicamente para determinar a necessidade de continuar com o tratamento de manutenção.

Ajuste da Dosagem

Ajustes da dosagem em adultos não são habitualmente indicados de acordo com a idade, sexo, raça ou estado da insuficiência renal ou hepática [vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].

- Ajuste da dosagem para pacientes recebendo aripiprazol concomitantemente a inibidores fortes de CYP3A4.

Quando for indicada a administração concomitante de aripiprazol com inibidores fortes de CYP3A4, como cetoconazol ou claritromicina, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para a metade da dose habitual. Quando um inibidor de CYP3A4 for retirado da terapia combinada, a dose de aripiprazol deve ser então elevada [vide 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS].

- Ajuste da dosagem para pacientes recebendo aripiprazol concomitantemente a inibidores de CYP2D6 em potencial.

Quando ocorrer a administração concomitante de aripiprazol com inibidores de CYP2D6 em potencial, como quinidina, fluoxetina ou paroxetina, a dose de aripiprazol deve ser reduzida, no mínimo, até a metade de sua dose normal. Quando um inibidor de CYP2D6 for retirado da terapia combinada, a dose de aripiprazol deve ser então elevada [vide 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS].

- Ajuste da dosagem para pacientes recebendo indutores de CYP3A4 em potencial.

Quando um indutor de CYP3A4 em potencial, como carbamazepina, é incluído na terapia com aripiprazol, a dose de aripiprazol deve ser dobrada. Aumentos adicionais na dose devem ser baseados na avaliação clínica. Quando um indutor de CYP3A4 for retirado da terapia combinada, a dose de aripiprazol deve ser reduzida para 10 mg ou 15 mg [vide 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS].

Não há estudos sobre os efeitos dos comprimidos de aripiprazol administrados por vias não recomendadas. Dessa forma, para a segurança e eficácia da apresentação farmacêutica, a administração deve ser feita apenas por via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns em pacientes adultos em estudos clínicos ($\geq 10\%$) foram náusea, vômito, constipação, cefaleia, vertigem, acatisia, ansiedade, insônia e inquietação.

Aripiprazol foi avaliado quanto à segurança em 13.543 pacientes adultos que participaram de estudos clínicos de doses múltiplas em esquizofrenia, transtorno bipolar, Transtorno Depressivo Maior, Demência do tipo de Alzheimer, mal de Parkinson e alcoolismo, os quais tiveram uma exposição de aproximadamente 7619 pacientes/ano a aripiprazol. Um total de 3390 pacientes foi tratado com aripiprazol por, no mínimo, 180 dias e 1933 pacientes tratados com aripiprazol oral tiveram, no mínimo, um ano de exposição.

As condições e a duração do tratamento com aripiprazol (monoterapia e terapia adjuntiva com antidepressivos ou estabilizadores de humor) incluiu (em categorias de sobreposição) estudos duplo-cegos, abertos, comparativos e não comparativos, estudos com pacientes hospitalizados ou ambulatoriais, estudos com dose fixa ou variável e exposição com prazos mais longos e mais curtos.

Os eventos adversos durante a exposição foram obtidos por meio da coleta voluntária de eventos adversos, bem como resultados de exames físicos, sinais vitais, pesos, análises laboratoriais e ECG. Experiências adversas foram registradas pelos investigadores clínicos com a terminologia de sua própria escolha. Nas tabelas e tabulações a seguir, a terminologia do dicionário MedDRA foi utilizada para classificar eventos adversos relatados em uma quantidade menor de categorias padronizadas de eventos, de modo a fornecer uma estimativa significativa da proporção de indivíduos que apresentaram eventos adversos.

As frequências declaradas das reações adversas representam a proporção de indivíduos que apresentaram no mínimo uma vez o evento adverso emergente do tratamento do tipo listado. Um evento foi considerado emergente do tratamento se ocorreu pela primeira vez ou piorou enquanto o paciente recebia a terapia após a avaliação da linha basal. Não se procurou utilizar as avaliações de causalidade segundo o investigador, ou seja, todos os eventos que atendiam aos critérios, independentemente da causalidade segundo o investigador, foram incluídos.

As reações adversas são relatadas ao longo desta seção. São eventos adversos que foram considerados

razoavelmente associados ao uso de aripiprazol (reações medicamentosas adversas), com base na avaliação abrangente das informações disponíveis sobre o evento adverso. Uma associação causal com aripiprazol geralmente não pode ser estabelecida com segurança em casos individuais.

Os valores nas tabelas e tabulações não podem ser utilizados para prever a incidência de efeitos colaterais no decorrer da prática médica normal, em que características do paciente e outros fatores diferem daqueles que prevaleceram em estudos clínicos. De forma semelhante, as frequências mencionadas não podem ser comparadas aos valores obtidos a partir de outras investigações clínicas envolvendo outros tratamentos, utilizações e investigadores. No entanto, os valores mencionados de fato fornecem ao médico responsável pela prescrição algum fundamento para a estimativa da contribuição relativa de fatores medicamentosos e não medicamentosos à incidência de reações adversas na população estudada.

Experiência de estudos clínicos

Esquizofrenia

Os achados abaixo são baseados em uma combinação de cinco estudos controlados por placebo (quatro de 4 semanas e um de 6 semanas), nos quais aripiprazol foi administrado em doses que variaram entre 2 mg/dia e 30 mg/dia.

- Reações adversas associadas à descontinuação do tratamento

No geral, houve pouca diferença na incidência de descontinuação devida a reações adversas em pacientes tratados com aripiprazol (7%) e aqueles tratados com placebo (9%). Os tipos de reações adversas que levaram à descontinuação foram semelhantes para os pacientes tratados com aripiprazol e os tratados com placebo.

- Reações adversas comumente observadas

A única reação adversa mais frequentemente observada associada ao uso de aripiprazol em pacientes com esquizofrenia (incidência de, no mínimo, 5% e incidência do aripiprazol pelo menos o dobro da incidência do placebo) foi acatisia (aripiprazol 8%; placebo 4%).

Mania Bipolar

Monoterapia

Os achados abaixo foram baseados em uma combinação de estudos de três semanas, controlados por placebo, de mania bipolar, nos quais aripiprazol foi administrado a doses de 15 mg/dia ou 30 mg/dia.

- Reações adversas associadas à descontinuação do tratamento

No geral, houve pouca diferença na incidência de descontinuação devida a reações adversas em pacientes com mania bipolar tratados com aripiprazol (11%) e tratados com placebo (10%). Os tipos de reações adversas que levaram à descontinuação foram semelhantes entre os pacientes tratados com aripiprazol e os tratados com placebo.

- Reações adversas comumente observadas

As reações adversas mais frequentemente observadas associadas ao uso de aripiprazol em pacientes com mania bipolar (incidência de, no mínimo, 5% e incidência do aripiprazol pelo menos o dobro da incidência do placebo) são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Reações adversas comumente observadas em estudos de curto prazo e controlados por placebo em pacientes com mania bipolar tratados com monoterapia oral de aripiprazol.

Termo Preferencial	Porcentagem de pacientes que relataram reação	
	Aripiprazol (n= 917)	Placebo (n= 753)
Acatisia	13	4
Sedação	8	3
Inquietação	6	3
Tremores	6	3
Distúrbio Extrapiramidal	5	2

(Handwritten signatures and initials)

- Reações Adversas Menos Comuns

A Tabela 2 enumera a incidência combinada, arredondada para o percentual mais próximo, de reações adversas que ocorreram durante a terapia aguda (até seis semanas em esquizofrenia e até três semanas em mania bipolar), incluindo apenas aquelas reações que ocorreram em pelo menos 2% dos pacientes tratados com aripiprazol (doses ≥ 2 mg/dia) e cuja incidência em pacientes tratados com aripiprazol foi superior à incidência em pacientes tratados com placebo no conjunto de dados combinado.

Tabela 2: Reações adversas em estudos de curto prazo e controlados por placebo em pacientes tratados com aripiprazol

Classe de sistemas de órgãos Termo Preferencial	Porcentagem de pacientes que relataram reação ^a	
	Aripiprazol (n = 1843)	Placebo (n = 1166)
Distúrbios oculares		
Visão embaçada	3	1
Distúrbios gastrintestinais		
Náusea	15	11
Constipação	11	7
Vômito	11	6
Dispepsia	9	7
Boca seca	5	4
Dor de dente	4	3
Desconforto abdominal	3	2
Desconforto estomacal	3	2
Distúrbios gerais		
Fadiga	6	4
Dor	3	2
Distúrbio musculoesquelético e do Tecido conjuntivo		
Rigidez musculoesquelética	4	3
Dor na extremidade	4	2
Mialgia	2	1
Espasmos musculares	2	1
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaléia	27	23
Vertigem	10	7
Acatisia	10	4
Sedação	7	4
Distúrbio extrapiramidal		
Tremores	5	3
Sonolência	5	3
Transtornos psiquiátricos		
Agitação	19	17
Insônia	18	13
Ansiedade	17	13
Inquietação	5	3
Distúrbios Respiratórios Torácicos e Mediastinais		
Dor faringolaríngea	3	2
Tosse	3	2

* Reações adversas relatadas por, no mínimo 2% dos pacientes tratados com aripiprazol, exceto por reações adversas com incidência menor ou igual ao placebo.

Um exame dos subgrupos de população não revelou nenhuma evidência clara de incidência diferencial de reação adversa com relação à idade, sexo ou raça.

Terapia adjuntiva com mania bipolar

Os achados abaixo são baseados em um estudo controlado por placebo em pacientes adultos com transtorno bipolar nos quais o aripiprazol foi administrado a doses de 15 mg/dia ou 30 mg/dia como terapia adjuntiva ao lítio ou valproato.

- Reações adversas associadas à descontinuação do tratamento

Em um estudo com pacientes que já toleravam lítio ou valproato como monoterapia, as taxas de descontinuação devida a reações adversas foram de 12% para pacientes tratados com aripiprazol em terapia adjuntiva, em comparação a 6% dos pacientes tratados com placebo em terapia adjuntiva.

As reações medicamentosas adversas mais comuns associadas à descontinuação em pacientes tratados com aripiprazol em terapia adjuntiva, em comparação a pacientes tratados com placebo em terapia adjuntiva, foram acatisia (5% e 1%, respectivamente) e tremores (2% e 1%, respectivamente).

- Reações adversas comumente observadas

As reações adversas mais frequentemente observadas associadas ao aripiprazol em terapia adjuntiva e lítio ou valproato em pacientes com mania bipolar (incidência de, no mínimo, 5% e incidência de pelo menos o dobro no placebo em terapia adjuntiva) foram: acatisia, insônia e distúrbio extrapiramidal.

- Reações adversas menos comuns em pacientes sob terapia adjuntiva em mania bipolar

A Tabela 3 enumera a incidência, arredondada para o percentual mais próximo, de reações adversas que ocorreram durante a terapia aguda (até seis semanas), incluindo apenas aquelas reações que ocorreram em, no mínimo, 2% dos pacientes tratados com aripiprazol em terapia adjuntiva (doses de 15 mg/dia ou 30 mg/dia) e lítio ou valproato, e cuja incidência em pacientes tratados com essa combinação foi superior à incidência nos pacientes tratados com placebo mais lítio ou valproato.

Tabela 3. Eventos adversos em estudo de curto prazo e controlado por placebo sobre a terapia adjuntiva em transtorno bipolar.

Classe de sistemas de órgãos Termo Preferencial	Porcentagem de pacientes que relataram reação ^a	
	Aripiprazol + Li ou Val* (n = 253)	Placebo + Li ou Val* (n = 130)
Distúrbios gastrintestinais		
Náusea	8	5
Vômito	4	0
Hipersecreção salivar	4	2
Boca seca	2	1
Infecções e Infestações		
Nasofaringite	3	2
Investigações		
Aumento de peso	2	1
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Acatisia	19	5
Tremores	9	6
Distúrbio Extrapiramidal		
Vertigem	4	1
Sedação	4	2
Transtornos Psiquiátricos		

(Handwritten signatures and initials)

Insônia	8	4
Ansiedade	4	1
Inquietação	2	1

^a Reações adversas relatadas por, no mínimo 2% dos pacientes tratados com aripiprazol, exceto por reações adversas com incidência menor ou igual ao placebo.

* Lítio ou Valproato

Reações adversas relacionadas à dose

- Esquizofrenia

As relações de resposta à dose para a incidência de eventos adversos emergentes do tratamento foram avaliadas a partir de quatro estudos em pacientes adultos com esquizofrenia comparando doses fixas variadas (2 mg/dia, 5 mg/dia, 10 mg/dia, 15 mg/dia, 20 mg/dia e 30 mg/dia) de aripiprazol ao placebo. Essa análise, estratificada por estudo, indicou que a única reação adversa possivelmente relacionada à dose, e mais notável apenas com 30 mg, foi sonolência [incluindo sedação]; (incidências para o placebo: 7,1%; 10 mg, 8,5%; 15 mg, 8,7%; 20 mg, 7,5%; 30 mg, 12,6%).

- Sintomas Extrapiramidais

Esquizofrenia

Em estudos de curto prazo e controlados por placebo em esquizofrenia em adultos, a incidência de eventos relacionados à síndrome extrapiramidal relatados, exceto por eventos relacionados à acatisia, para pacientes tratados com aripiprazol, foi de 13% versus 12% para placebo. A incidência de eventos relacionados à acatisia para pacientes tratados com aripiprazol foi de 8% versus 4% para placebo.

Dados coletados objetivamente a partir desses estudos foram reunidos na Escala de Classificação de Simpson Angus (para síndrome extrapiramidal), Escala de Acatisia de Barnes (paraacatisia) e nas Avaliações das Escalas de Movimento Involuntário (para discinesia). Em estudos de esquizofrenia em adultos, os dados coletados objetivamente não apresentaram uma diferença entre aripiprazol e placebo, exceto pela Escala de Acatisia de Barnes (aripiprazol, 0,08; placebo, -0,05).

De maneira semelhante, em um estudo de longo prazo (26 semanas), controlado por placebo, de esquizofrenia em adultos, os dados coletados objetivamente na Escala de Classificação de Simpson Angus (para síndrome extrapiramidal), Escala de Acatisia de Barnes (para agitação motora) e nas Avaliações das Escalas de Movimento Involuntário (para discinesia) não apresentaram diferença entre aripiprazol e placebo.

Mania Bipolar

Em estudos de curto prazo e controlados por placebo em mania bipolar em adultos, a incidência de eventos relacionados à síndrome extrapiramidal relatados, exceto por eventos relacionados à acatisia, para pacientes tratados com aripiprazol em monoterapia, foi de 16% versus 8% para placebo. A incidência de eventos relacionados à acatisia para pacientes tratados com aripiprazol em monoterapia foi de 13% versus 4% para placebo. Em um estudo de seis semanas, controlado por placebo, em mania bipolar para terapia adjuntiva com lítio ou valproato, a incidência de eventos relacionados à síndrome extrapiramidal relatados, exceto por eventos relacionados à acatisia, para pacientes tratados com aripiprazol em terapia adjuntiva, foi de 15% versus 8% para placebo em terapia adjuntiva. A incidência de eventos relacionados à acatisia para pacientes tratados com aripiprazol em terapia adjuntiva foi de 19% versus 5% para placebo em terapia adjuntiva.

Nos estudos de monoterapia de aripiprazol em adultos com mania bipolar, a Escala de Classificação de Simpson Angus e a Escala de Acatisia de Barnes demonstraram uma diferença significativa entre aripiprazol e placebo (aripiprazol, 0,50; placebo, -0,01 e aripiprazol, 0,21; placebo, -0,05). As alterações nas Avaliações das Escalas de Movimento Involuntário foram semelhantes para os grupos de aripiprazol e placebo. Em estudos de mania bipolar com aripiprazol como terapia adjuntiva com lítio ou valproato, a Escala de Classificação de Simpson Angus e a Escala de Acatisia de Barnes demonstraram uma diferença significativa entre aripiprazol e placebo em terapia adjuntiva (aripiprazol, 0,73; placebo, 0,07 e aripiprazol, 0,30; placebo, 0,11). As alterações nas Avaliações das Escalas de Movimento Involuntário foram semelhantes para os grupos de aripiprazol e placebo em terapia adjuntiva.

- Distonia

Sintomas de distonia, contrações anormais prolongadas de conjuntos de músculos, podem ocorrer em indivíduos

Handwritten signatures and initials: JG, Nikkho, and other illegible marks.

susceptíveis durante os primeiros dias de tratamento. Os sintomas da distonia incluem: espasmos nos músculos do pescoço, algumas vezes progredindo para compressão da garganta, dificuldade em engolir, dificuldade em respirar e/ou protrusão da língua. Embora estes sintomas possam ocorrer em doses baixas, eles ocorrem mais frequentemente e com maior gravidade sob concentrações maiores e doses mais altas de drogas antipsicóticas de primeira geração. Um risco elevado de distonia aguda é observado em grupos de homens e indivíduos mais jovens.

- Ganho de Peso

Em estudos de quatro a seis semanas em adultos com esquizofrenia, houve uma leve diferença no ganho de peso médio entre pacientes recebendo aripiprazol e placebo (+0,7 kg versus -0,05 kg, respectivamente) e também foi observada diferença na proporção de pacientes que atendiam ao critério de ganho de peso $\geq 7\%$ do peso corporal [aripiprazol (8%) comparado a placebo (3%)]. Em estudos de três semanas de monoterapia de aripiprazol em adultos com mania, o ganho de peso médio para pacientes recebendo aripiprazol e placebo foi de 0,1 kg versus 0,0 kg, respectivamente. A proporção de pacientes que atenderam ao critério de ganho de peso $\geq 7\%$ do peso corporal foi de 2% com aripiprazol em comparação a 3% com placebo. No estudo de seis semanas em Mania com aripiprazol como terapia adjuntiva com lítio ou valproato, o ganho de peso médio para os pacientes recebendo aripiprazol e placebo foi de 0,6 kg versus 0,2 kg, respectivamente. A proporção de pacientes que atenderam ao critério de ganho de peso $\geq 7\%$ do peso corporal foi de 3% com aripiprazol em comparação a 4% com placebo em terapia adjuntiva.

A Tabela 6 fornece os resultados na alteração de peso de um estudo de longo prazo (26 semanas), controlado por placebo, de aripiprazol em adultos com esquizofrenia, a alteração média a partir da linha basal e as proporções de pacientes que atenderam ao critério de ganho de peso de $\geq 7\%$ o peso corporal relativo à linha basal, categorizado pelo índice de massa corporal (IMC) na linha basal. Apesar de não haver aumento no peso médio, o grupo de aripiprazol tendeu a apresentar mais pacientes com um ganho de peso $\geq 7\%$.

Tabela 6: Resultados na alteração de peso categorizados pelo índice de massa corporal na linha basal: estudo controlado por placebo em esquizofrenia, amostra de segurança.

	IMC < 23		IMC 23 – 27		IMC > 27	
	Placebo n = 54	Aripiprazol n = 59	Placebo n = 48	Aripiprazol n = 39	Placebo n = 49	Aripiprazol n = 53
Alteração média a partir da linha basal (kg)	-0,5	-0,5	-0,6	-1,3	-1,5	-2,1
% com aumento $\geq 7\%$ do peso corporal	3,7%	6,8%	4,2%	5,1%	4,1%	5,7%

A Tabela 7 fornece os resultados na alteração de peso de um estudo de longo prazo (52 semanas) de aripiprazol em adultos com esquizofrenia, a alteração média a partir da linha basal e as proporções de pacientes que atenderam ao critério de ganho de peso $\geq 7\%$ o peso corporal relativo à linha basal, categorizado pelo índice de massa corporal (IMC) na linha basal:

Tabela 7: Resultados na alteração de peso categorizados pelo índice de massa corporal na linha basal: estudo controlado ativamente em esquizofrenia, amostra de segurança.

	IMC < 23 (n = 314)	IMC 23 – 27 (n = 265)	IMC > 27 (n = 260)
Alteração média a partir da linha basal (kg)	2,6	1,4	-1,2
% com aumento $\geq 7\%$ do peso corporal	30%	19%	8%

Achados adicionais observados em estudos clínicos

- Reações adversas em estudo de longo prazo, duplo-cegos e controlados por placebo

As reações adversas relatadas em um estudo duplo-cego de 26 semanas, comparando aripiprazol e placebo em pacientes com esquizofrenia, foram em geral consistentes com aquelas relatadas em estudos de curto prazo e controlados por placebo, exceto por uma incidência maior de tremores [8% (12/153) para aripiprazol versus 2% (3/153) para placebo]. Neste estudo, a maioria dos casos de tremores teve intensidade leve (8/12 leve e 4/12

moderada), ocorreu no início da terapia ($9/12 \leq 49$ dias) e apresentou duração limitada ($7/12 \leq 10$ dias). Em casos raros, os tremores levaram à descontinuação ($<1\%$) de aripiprazol. Ademais, em um estudo de longo prazo (52 semanas), controlado por medicamento ativo, a incidência de tremores foi de 5% (40/859) para aripiprazol. Um perfil semelhante foi observado em um estudo de longo prazo com transtorno bipolar.

- Outras reações adversas observadas durante a avaliação pré-comercialização de aripiprazol

Abaixo pode ser encontrada uma relação dos termos do MedDRA que refletem as reações adversas como definidas em **REAÇÕES ADVERSAS**, relatadas por pacientes tratados com aripiprazol oral em doses múltiplas ≥ 2 mg/dia durante qualquer fase de um estudo no banco de dados de 13.543 pacientes adultos.

Todos os eventos avaliados como possíveis reações adversas foram incluídos, exceto pelos eventos mais frequentes. Além disso, reações adversas médica ou clinicamente significativas, em especial aquelas provavelmente mais úteis para o médico responsável pela prescrição, ou que apresentam plausibilidade farmacológica, também foram incluídas. Eventos já listados em outras partes de **REAÇÕES ADVERSAS**, ou aqueles mencionados em **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** ou **SUPERDOSE** foram excluídos.

Apesar de as reações relatadas terem ocorrido durante o tratamento com aripiprazol, elas não foram necessariamente causadas pelo medicamento.

Os eventos são, ainda, categorizados pela classe de sistemas de órgãos e listados em frequência decrescente de acordo com as definições abaixo:

Comum (frequente): ocorreram em $\geq 1/100$ e $< 1/10$ dos pacientes (apenas aqueles ainda não listados nos resultados tabelados de estudos controlados por placebo aparecem nessa relação);

Incomum (infrequente): ocorreram em $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ dos pacientes;

Raro: ocorreram em $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$ dos pacientes.

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo: Incomuns – leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Distúrbios cardíacos: Incomuns – bradicardia, palpitações, insuficiência cardiopulmonar, infarto do miocárdio, parada cardiorrespiratória, bloqueio atrioventricular, extrassístoles, taquicardia sinusal, fibrilação atrial, angina pectoris, isquemia miocárdica; Raros – flutter atrial, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular.

Distúrbios oculares: Incomuns – fotofobia, diplopia, edema na pálpebra, fotopsia.

Distúrbios gastrintestinais: Incomuns – diarreia, doença do refluxo gastroesofágico, edema de língua, esofagite; Raro – pancreatite.

Distúrbios gerais e condições no local de administração: Comuns – astenia, edema periférico, dor no peito, pirexia, irritabilidade; Incomuns – edema facial, angioedema, sede; Raro – hipotermia.

Distúrbios hepatobiliares: Raros – hepatite, icterícia.

Distúrbios do sistema imunológico: Incomum – hipersensibilidade.

Lesões, intoxicação e complicações do procedimento: Comum – queda; Incomum – automutilação; Raro – insolação.

Investigações: Comuns - redução do peso, creatinofosfoquinase elevada; Incomuns – enzima hepática elevada, glicose sérica elevada, prolactina sérica elevada, ureia sérica elevada, prolongamento do QT no eletrocardiograma, creatinina sérica elevada, bilirrubina sérica elevada; Raros – lactato desidrogenase sérico elevada, hemoglobina glicosilada elevada, gama glutamil transferase elevada.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: Comum – apetite reduzido; Incomuns – hiperlipidemia, anorexia, diabetes mellitus (incluindo insulina sérica elevada, tolerância a carboidratos reduzida, diabetes mellitus não dependente de insulina, tolerância à glicose prejudicada, glicosúria, glicose na urina, glicose presente na urina), hiperglicemia, hipocalemia, hiponatremia, hipoglicemia, polidipsia; Raro – cetoacidose diabética.

Distúrbio musculoesquelético e do tecido conjuntivo: Incomuns – rigidez muscular, fraqueza muscular, compressão muscular, mobilidade reduzida; Raro – rabdomiólise.

Distúrbios do sistema nervoso: Comuns – coordenação anormal, discinesia; Incomuns – distúrbio na fala, parkinsonismo, comprometimento da memória, rigidez de roda dentada, acidente vascular cerebral, hipocinesia, discinesia tardia, hipotonia, mioclonia, hipertonia, acinesia, bradicinesia; Raros – convulsão de grande mal, coreoatetose.

Transtornos psiquiátricos: comum – ideação suicida; Incomuns – agressividade, perda da libido, tentativa de suicídio, hostilidade, libido elevada, raiva, anorgasmia, delírios, automutilação intencional, suicídio concluído, tique, ideação homicida; Raros – catatonia, sonambulismo.

Distúrbios renais e urinários: Incomuns – retenção urinária, poliúria, noctúria.

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: Incomuns – menstruação irregular, disfunção erétil, amenorreia, dor nas mamas; Raros – ginecomastia, priapismo.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Comuns – congestão nasal, dispneia, pneumonia por aspiração.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos: Comuns – *rash* (incluindo *rash* eritematoso, esfoliativo, generalizado, macular, maculopapular, papular; dermatite acneiforme, alérgica, de contato, esfoliativa, seborreica, neurodermatite e erupção medicamentosa), hiperidrose; Incomuns – prurido, reação fotossensível, alopecia, urticária.

Distúrbios vasculares: Comum – hipertensão; Incomum – hipotensão.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas abaixo foram identificadas durante o uso após a aprovação de **KAVIUM**. Em razão de essas reações serem relatadas voluntariamente por uma população de tamanho indeterminado, nem sempre é possível estabelecer uma relação causal com a exposição à droga: ocorrências raras de reação alérgica (reação anafilática, angioedema, laringoespasma, prurido/urticária ou espasmo orofaríngeo), oscilação da glicose sérica e comportamentos compulsivos relacionados à jogos, alimentação, compras e sexo. Estes comportamentos compulsivos são raros, ocorrem em especial no início ou aumento de dose do medicamento e cessaram com a redução da dose ou interrupção do tratamento.

Os profissionais de saúde devem monitorar e alertar os pacientes e cuidadores sobre a possibilidade de ocorrência de comportamento compulsivo. Deve ser considerada a redução de dose ou a interrupção do tratamento com aripiprazol, caso o paciente apresente este comportamento.

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

10. SUPERDOSE

A terminologia do MedDRA tem sido utilizada para classificar as reações adversas.

Experiência em humanos

Um total de 76 casos de superdosagem deliberada ou acidental com aripiprazol oral foi reportado mundialmente. Eles incluem superdosagens com aripiprazol isolado e combinado a outras substâncias. Não foi relatada fatalidade nesses casos. Dos 44 casos com resultados conhecidos, 33 casos tiveram recuperação sem sequelas e em um caso houve recuperação com sequelas (midríase e sensação de anormalidade). O maior caso conhecido de ingestão aguda com resultado conhecido envolveu 1080 mg de aripiprazol (36 vezes a dose diária recomendada máxima) por um paciente que teve recuperação completa. Nos 76 casos, estão incluídos 10 casos de superdosagem deliberada ou acidental de crianças (com, no máximo, 12 anos de idade) envolvendo ingestões de aripiprazol de até 195 mg, sem fatalidades.

As reações adversas comuns (relatadas em, no mínimo, 5% de todos os casos de superdosagem) relatadas na superdosagem de aripiprazol oral (isolado ou combinado a outras substâncias) incluem vômito, sonolência e tremores. Outros sinais e sintomas clinicamente importantes observados em um ou mais pacientes com superdosagem de aripiprazol (isolado ou combinado a outras substâncias) incluem acidose, agressividade,

aspartato aminotransferase elevado, fibrilação atrial, bradicardia, coma, estado de confusão, convulsão, creatinofosfoquinase sérica elevada, nível de consciência deprimido, hipertensão, hipocalcemia, hipotensão, letargia, perda de consciência, prolongamento do complexo QRS, prolongamento do QT, pneumonia por aspiração, parada respiratória, condição epiléptica e taquicardia.

Conduta em caso de superdose

Não há informações específicas sobre o tratamento da superdosagem com aripiprazol. Deve ser realizado um eletrocardiograma em caso de superdosagem. Se houver prolongamento do intervalo QT, deve-se fazer o monitoramento cardíaco. De outra forma, a conduta em caso de superdosagem deve se concentrar em terapia de apoio, mantendo as vias aéreas adequadas, oxigenadas e ventiladas, além de tratar os sintomas. Deve-se manter uma supervisão e um monitoramento médico rigoroso até a recuperação do paciente.

Carvão vegetal: Em caso de superdosagem de **KAVIUM**, a administração precoce de carvão vegetal pode ser útil para evitar parcialmente a absorção de aripiprazol. A administração de 50 g de carvão vegetal ativado, uma hora após uma dose oral única de 15 mg de aripiprazol, reduziu a AUC e a $C_{\text{máx}}$ médias de aripiprazol em 50%.

Hemodiálise: Apesar de não haver informações sobre o efeito da hemodiálise no tratamento de uma superdosagem de aripiprazol, é improvável que a hemodiálise seja útil na resolução da superdosagem, já que aripiprazol tem grande afinidade com as proteínas séricas.

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

11. REFERÊNCIAS

1. Bramer S, et al. An open label study of aripiprazole (OPC-14597) in healthy adults with poor and extensive metabolizer genotypes for cytochrome P450 2D6, and the effect of coadministered quinidine on aripiprazole pharmacokinetics (Study No. 31-98-207). Otsuka Maryland Research Institute, 1º de junho de 2001. Número de controle de documentos BMS 920011708. Tabela 11.3.2A, p62.
2. Bramer S, et al. A Double-Blind, Placebo-controlled Study of the Effects of Oral Administered Ketoconazole on OPC-14597 Pharmacokinetics in Healthy Adult Male and Female Subjects (Study No. 31-98-206). Otsuka Maryland Research Institute, 5 de junho de 2001. Número de controle de documentos BMS 920011707. Tabelas 11.3.1A-11.3.1B, p62-63.
3. Kornhauser D et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole and carbamazepine in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: Interim report on pharmacokinetics and preliminary safety data. (Study No. CN138-022). Bristol-Myers Squibb Company. 9 de agosto de 2002. Número de controle de documentos BMS 930002163. Tabela 11.2.1, p 62.
4. Kornhauser D et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole and carbamazepine in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: Interim report on pharmacokinetics and preliminary safety data. (Study No. CN138-022). Bristol-Myers Squibb Company. 9 de agosto de 2002. Número de controle de documentos BMS 930002163. Tabela 11.2.1, p 62 e Tabela 11.2.2 p 64.
5. Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, Second Edition. Report of CIOMS Working Groups III and V, Geneva 1999. 104 Caraco, Y, Sheller J, and Wood, A., Pharmacogenetic Determinants of Codeine Induction by Rifampin: The Impact on Codeine's Respiratory, Psychomotor and Miotic Effects. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Volume 281 p 330-336, 1997.

III. DIZERES LEGAIS

Nº de Registro M.S.: 1.5651.0059
Farmacêutica Responsável: Ana Luísa Coimbra de Almeida
CRF-RJ nº 13227

Fabricado por:
CADILA HEALTHCARE LIMITED.
Sarkhej-Bavla N.H. No8 A – Moraiya,

Tal: SanandAhmedabad-Índia
Mfg. Lic N° G/1486

Importado por:
ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.
Estrada Governador Chagas Freitas, 340
Ilha do Governador – Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 05.254.971/0001-81

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 282 11 27
www.zydusbrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.
N. Lote, Fabricação e Validade. Vide Cartucho.



(Handwritten marks and signatures)

Histórico de Revisões

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera Bula			Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Data do Expediente	No. Expediente	Assunto	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10506 – Modificação Pós Registro – CLONE				VP 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS VP/VPS I – APRESENTAÇÕES	VP/VPS	

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]

012985



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



093, 094

atorvastatina cálcica

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

COMPRIMIDO REVESTIDO

10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg

[Handwritten signatures and marks]



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Atorvastatina cálcica

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Atorvastatina cálcica 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg em embalagens contendo 7, 10, 20, 30, 60, 90, 200 ou 500 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

Atorvastatina cálcica 10 mg e 20 mg: USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS DE IDADE

Atorvastatina cálcica 40 mg e 80 mg: USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido 10 mg contém:

Atorvastatina cálcica	10,83 mg
Excipientes** q.s.p.:	1 comprimido

*equivalente a 10 mg de atorvastatina cálcica

Cada comprimido revestido 20 mg contém:

Atorvastatina cálcica	21,66 mg
Excipientes** q.s.p.:	1 comprimido

*equivalente a 20 mg de atorvastatina cálcica

Cada comprimido revestido 40 mg contém:

Atorvastatina cálcica	43,32 mg
Excipientes** q.s.p.:	1 comprimido

*equivalente a 40 mg de atorvastatina cálcica

Cada comprimido revestido 80 mg contém:

Atorvastatina cálcica	86,64 mg
Excipientes** q.s.p.:	1 comprimido

*equivalente a 80 mg de atorvastatina cálcica

**carbonato de cálcio, celulose microcristalina, crospovidona, polissorbato 80, povidona, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, lactose, croscarmellose sódica, hidroxipropilmetilcelulose + triacetina e dióxido de titânio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Atorvastatina cálcica comprimidos revestidos é indicada como um adjunto à dieta para o tratamento de pacientes com níveis elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína B (apo B) e triglicérides (TG), para aumentar os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária (hipercolesterolemia heterozigótica familiar e não familiar), hiperlipidemia combinada (mista) (Fredrickson tipos IIa e IIb), níveis elevados de triglicérides séricos (Fredrickson tipo IV) e para pacientes com disbetilipoproteinemia (Fredrickson tipo III) que não respondem de forma adequada à dieta. Atorvastatina cálcica também é indicada para a redução do colesterol total e da lipoproteína de baixa densidade em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas forem inadequadas.

Em pacientes com doença cardiovascular e/ou dislipidemia, atorvastatina cálcica está indicada na síndrome coronária aguda (angina instável e infarto do miocárdio não transmural – sem onda Q) para a prevenção secundária do risco combinado de morte, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca e re-hospitalização de pacientes com angina do peito.

Prevenção de Complicações Cardiovasculares: Em pacientes sem evidência clínica de doença cardiovascular (DCV) e com ou sem dislipidemia, porém com múltiplos fatores de risco para doença coronariana (DAC) como tabagismo, hipertensão, diabetes, baixo nível de HDL-C ou história familiar de doença coronariana precoce, atorvastatina cálcica está indicada para redução do risco de doença coronariana fatal e infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, procedimentos de revascularização e angina do peito. Em pacientes com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente, atorvastatina cálcica é indicada para redução do risco de: infarto do miocárdio não fatal; acidente vascular cerebral fatal e não fatal; procedimentos de revascularização; hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva (ICC); angina.

Pacientes Pediátricos (10 a 17 anos): atorvastatina cálcica também é indicada como um adjuvante à dieta de redução dos níveis de CT, LDL-C e Apo B em meninas pós-menarca e meninos, entre 10 e 17 anos, com hipercolesterolemia familiar heterozigótica se, após a realização de um teste adequado de terapia dietética, os níveis de LDL-C continuarem ≥ 190 mg/dL ou ≥ 160 mg/dL e houver um histórico familiar positivo para doença cardiovascular (DCV) prematura, ou presença de 2 ou mais fatores de risco cardiovascular no paciente pediátrico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Aterosclerose: no estudo de Reversão da Aterosclerose com Terapia Hipolipemiante Intensiva (REVERSAL), o efeito da atorvastatina cálcica 80 mg e da pravastatina 40 mg na aterosclerose coronária foi avaliado pelo ultrassom intravascular (USIV), durante a angiografia, em pacientes com doença arterial coronariana. Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado, o USIV foi realizado em 502 pacientes no período basal e após

J



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



18 meses. No grupo tratado com a atorvastatina cálcica (n=253), a mudança média percentual observada no volume total do ateroma (critério principal do estudo), quando comparado ao período basal, foi -0,4% (p=0,98) e, +2,7% (p=0,001) no grupo da pravastatina (n = 249). Quando comparados aos da pravastatina, os efeitos da atorvastatina cálcica foram estatisticamente significantes (p=0,02).

No grupo da atorvastatina cálcica, o LDL-C foi reduzido para uma média de 2,04 mmol/L \pm 0,8 (78,9 mg/dL \pm 30) quando comparado ao período basal de 3,89 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 28), e no grupo da pravastatina o LDL-C foi reduzido para uma média de 2,85 mmol/L \pm 0,7 (110 mg/dL \pm 26) quando comparado ao período basal de 3,89 mmol/L \pm 0,7 (150 mg/dL \pm 26) (p < 0,0001). A atorvastatina cálcica também reduziu significativamente a média do CT em 34,1% (pravastatina: -18,4%, p<0,0001), os níveis médios de TG em 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009) e a média de apolipoproteína B em 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001). A atorvastatina cálcica aumentou o HDL-C em 2,9% (pravastatina: +5,6%, p = NS). Houve uma redução média de 36,4% na proteína reativa C (CRP) no grupo da atorvastatina cálcica, comparado com uma redução de 5,2% no grupo da pravastatina (p<0,0001). O perfil de segurança e tolerabilidade dos 2 grupos de tratamento foi comparável.

AVC recorrente: no estudo de Prevenção do AVC pela Redução Agressiva nos Níveis de Colesterol (SPARCL – *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), os efeitos da atorvastatina cálcica 80 mg diários ou placebo sobre o AVC foram avaliados em 4731 pacientes que apresentavam AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) dentro do período de 6 meses e sem histórico de doença arterial coronária (DAC). Os pacientes eram 60% homens, de 21 a 92 anos de idade (idade média de 63 anos) e tinham um *baseline* médio de 133 mg/dL (3,4 mmol/L). O LDL-C médio foi de 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durante o tratamento com atorvastatina cálcica e 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durante o tratamento com placebo. O acompanhamento médio foi de 4,9 anos.

A atorvastatina cálcica 80 mg reduziu o risco de *endpoint* primário de AVC fatal e não fatal em 15% [hazard ratio (HR)] 0,85; IC 95%, 0,72-1,00; p=0,05 ou 0,84; IC 95%; 0,71-0,99; p=0,03 após ajuste para fatores basais) comparado com o placebo. A atorvastatina cálcica 80 mg reduziu significativamente o risco de eventos coronarianos principais (HR 0,67; IC 95%, 0,51-0,89; p=0,006), qualquer evento de DAC (HR 0,60; IC 95%, 0,48-0,74; p<0,001), e procedimentos de revascularização (HR 0,57; IC 95%, 0,44-0,74; p<0,001).

Em uma análise *post-hoc*, a atorvastatina cálcica 80 mg reduziu a incidência de AVC isquêmico (218/2.365, 9,2% vs. 274/2.366, 11,6%, p=0,01) e aumentou a incidência de AVC hemorrágico (55/2.365, 2,3% vs. 33/2.366, 1,4%, p=0,02) comparado ao placebo. A incidência de AVC hemorrágico fatal foi similar entre os grupos (17 de atorvastatina cálcica vs. 18 de placebo). A redução do risco de eventos cardiovasculares com atorvastatina cálcica 80 mg foi demonstrada em todos os grupos de pacientes exceto nos pacientes que entraram no estudo com AVC hemorrágico e apresentaram AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina cálcica vs. 2 de placebo), onde o número de eventos foi muito pequeno para discernir risco e benefício.

Em pacientes tratados com atorvastatina cálcica 80 mg houve poucos casos de AVC de qualquer tipo (265 de atorvastatina cálcica vs. 311 de placebo) e poucos eventos de DAC (123 de atorvastatina cálcica vs. 204 de placebo). A mortalidade total foi similar nos grupos de tratamento (216 de atorvastatina cálcica vs. 211 de placebo). A incidência total de eventos adversos e eventos adversos sérios foi similar entre os grupos de tratamento.

Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica em Pacientes Pediátricos: em um estudo clínico duplo-cego, placebo-controlado, seguido de uma fase aberta, com 187 meninas pós-menarca e meninos, com idades variando entre 10 a 17 anos (média de idade de 14,1 anos), com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hipercolesterolemia grave, foram randomizados para atorvastatina cálcica (n=140) ou placebo (n=47) durante 26 semanas. Após esse período todos receberam atorvastatina cálcica durante 26 semanas. Os critérios para inclusão no estudo foram: um valor basal de LDL-C 190 mg/dL ou; um valor basal de LDL-C 160 mg/dL e histórico familiar positivo de hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou doença cardiovascular prematura documentada em parentes de primeiro ou segundo grau. O valor basal médio de LDL-C foi de 218,6 mg/dL (variando entre 138,5 e 385,0 mg/dL) no grupo da atorvastatina cálcica comparado a 230,0 mg/dL (variando entre 160,0 e 324,5 mg/dL) no grupo do placebo. A dosagem de atorvastatina cálcica (uma vez ao dia) foi de 10 mg para as primeiras 4 semanas e aumentada para 20 mg se o nível de LDL-C fosse > 130 mg/dL. O número de pacientes tratados com atorvastatina cálcica que necessitaram de aumento de dose para 20 mg após 4 semanas durante a fase duplo-cega foi de 78 (55,7%). A atorvastatina cálcica diminuiu significativamente os níveis plasmáticos de CT, LDL-C, triglicérides e apo B durante as 26 semanas da fase duplo-cega (vide Tabela 1).

TABELA 1

Efeitos da redução de lipídeos da atorvastatina cálcica em meninos e meninas adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou hipercolesterolemia grave

(Mudança percentual média desde o valor basal ao *endpoint* na população com intenção de tratamento)

Dosagem	N	CT	LDL-C	HDL-C	Triglicérides	APO B
Placebo	47	- 1,5	- 0,4	- 1,9	1,0	0,7
atorvastatina cálcica	140	- 31,4	- 39,6	2,8	- 12,0	- 34,0

CT = colesterol total, LDL-C = lipoproteína de baixa densidade, HDL-C = lipoproteína de alta densidade, TG = triglicérides.

O valor médio de LDL-C alcançado foi de 130,7 mg/dL (variando entre 70,0 e 242,0 mg/dL) no grupo da atorvastatina cálcica em comparação a 228,5 mg/dL (variando entre 152,0 e 385,0 mg/dL) no grupo placebo durante as 26 semanas da fase duplo-cega.

Nesse estudo controlado limitado não foi observado qualquer efeito no crescimento ou maturação sexual em meninos ou alteração na duração do ciclo menstrual em meninas. A atorvastatina cálcica não foi avaliada em estudos clínicos controlados envolvendo pacientes pré-púberes ou pacientes menores de 10 anos de idade. A segurança e eficácia das doses superiores a 20 mg não foram avaliadas em estudos controlados realizados com crianças. A eficácia de longo prazo da terapia com atorvastatina cálcica durante a infância para a redução da morbidade e mortalidade na idade adulta não foi estabelecida.

Hipercolesterolemia (familiar heterozigótica e não familiar) e Dislipidemia Mista (Fredrickson tipos IIa e IIb): A dose inicial recomendada dos comprimidos de atorvastatina cálcica é de 10 mg ou 20 mg uma vez ao dia. Pacientes que precisam de uma grande redução no LDL-C (mais do que 45%) podem ser iniciados com 40 mg uma vez ao dia. A taxa de dosagem dos comprimidos de atorvastatina cálcica de cálcio é de 10 mg a 80 mg uma vez ao dia. Os comprimidos de atorvastatina cálcica podem ser administrados como dose única a qualquer momento do dia, com ou sem alimento. A dose inicial de atorvastatina cálcica deve ser individualizada de acordo com as características do paciente assim como o objetivo da



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



terapia e resposta (vide guias NCEP vigentes). Após iniciação e/ou na titulação dos comprimidos de atorvastatina cálcica de cálcio, os níveis de lipídeo devem ser analisados dentro de 2 a 4 semanas e a dosagem ajustada de acordo com a necessidade do paciente.

A atorvastatina cálcica reduz o CT, LDL-C, VLDL-C, apo B, triglicérides e aumenta o HDL-C em pacientes com hipercolesterolemia e dislipidemia mista. A resposta terapêutica é observada dentro de duas semanas, e a resposta máxima ocorre normalmente em quatro semanas, mantendo-se durante a terapia.

Os estudos em pacientes pediátricos foram limitados a pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

Em dois estudos multicêntricos, placebo-controlados, dose-resposta, em pacientes com hipercolesterolemia, a atorvastatina cálcica foi administrada uma vez ao dia por 6 semanas, reduzindo significativamente o CT, LDL-C, apo B e triglicérides. A partir de 2 estudos dose-resposta em pacientes com hipercolesterolemia primária foram obtidos os seguintes resultados para placebo (n=21), atorvastatina cálcica 10 mg (n=22), 20 mg (n=20), 40 mg (n=21) e 80 mg (n=23) respectivamente: CT = 4%, -29%, -33%, -37%, -45%. LDL-C = 4%, -39%, -43%, -50%, -60%. Apo B = 3%, -32%, -35%, -42%, -50%. Triglicérides = 10%, -19%, -26%, -29%, -37%. HDL-C = -3%, 6%, 9%, 6%, 5%. Não HDL-C/HDL-C = 7%, -34%, -41%, -45%, -53%.

Em pacientes com hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipos IIa e IIb, agrupados a partir de 24 estudos clínicos controlados, as mudanças percentuais médias (25° e 75° percentil) do valor basal de HDL-C para atorvastatina cálcica 10, 20, 40 e 80 mg foram 6,4 (variando entre -1,4 e 14,0); 8,7 (variando entre 0 e 17); 7,8 (variando entre 0 e 16) e 5,1 (variando entre -2,7 e 15), respectivamente. Adicionalmente, as análises dos dados demonstraram um decréscimo consistente e significativo no CT, LDL-C, triglicérides, razão CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C.

Hipertrigliceridemia (Fredrickson tipo IV): a resposta à utilização de atorvastatina cálcica em 64 pacientes com hipertrigliceridemia isolada tratados em vários estudos clínicos está na tabela 1. Para os pacientes tratados com atorvastatina cálcica, o valor basal médio (mín; máx) de triglicérides foi de 565 (variando entre 267 e 1502).

Tabela 1 – Pacientes com níveis elevados de triglicérides; alterações percentuais médias (mín., máx.) a partir do valor basal

	Placebo (N=12)	atorvastatina cálcica 10 mg (N=37)	atorvastatina cálcica 20 mg (N=13)	atorvastatina cálcica 80 mg (N=14)
Triglicérides	-12,4 (-36,6; 82,7)	-41,0 (-76,2; 49,4)	-38,7 (-62,7; 29,5)	-51,8 (-82,8; 41,3)
CT	-2,3 (-15,5; 24,4)	-28,2 (-44,9; -6,8)	-34,9 (-49,6; -15,2)	-44,4 (-63,5; -3,8)
LDL-C	3,6 (-31,3; 31,6)	-26,5 (-57,7; 9,8)	-30,4 (-53,9; 0,3)	-40,5 (-60,6; -13,8)
HDL-C	3,8 (-18,6; 13,4)	13,8 (-9,7; 61,5)	11,0 (-3,2; 25,2)	7,5 (-10,8; 37,2)
VLDL-C	-1,0 (-31,9; 53,2)	-48,8 (-85,8; 57,3)	-44,6 (-62,2; -10,8)	-62,0 (-88,2; 37,6)
Não HDL-C	-2,8 (-17,6; 30,0)	-33,0 (-52,1; -13,3)	-42,7 (-53,7; -17,4)	-51,5 (-72,9; -4,3)

Disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III): resultados de um estudo cruzado, aberto em 16 pacientes (genótipos 14 apo E2/E2 e 2 apo E3/E2) com disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III).

Tabela 2 - Estudo aberto, cruzado, em 16 pacientes com disbetalipoproteinemia (Fredrickson tipo III)

	Média (mín., máx.) Basal (mg/dL)	Alteração Média em % (mín., máx.)	
		atorvastatina cálcica 10 mg	atorvastatina cálcica 80 mg
CT	442 (225; 1320)	-37 (-85; 17)	-58 (-90; -31)
Triglicérides	678 (273; 5990)	-39 (-92; -8)	-53 (-95; -30)
IDL-C + VLDL-C	215 (111; 613)	-32 (-76; 9)	-63 (-90; -8)
Não HDL-C	411 (218; 1272)	-43 (-87; -19)	-64 (-92; -36)

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica: A dose inicial recomendada dos comprimidos de atorvastatina cálcica em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 10 mg a 80 mg diariamente. Os comprimidos de atorvastatina cálcica de cálcio devem ser usados como um complemento a outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aferese LDL) nestes pacientes ou se tais tratamentos não estão disponíveis.

Em um estudo sem grupo controle, 29 pacientes com idades variando entre 6 e 37 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica receberam doses diárias de 20 a 80 mg de atorvastatina cálcica. A média de redução do LDL-C no estudo foi de 18%. Vinte e cinco pacientes apresentaram uma redução média de LDL-C de 20% (variando entre 7 e 53%, média de 24%); os 4 pacientes restantes tiveram aumentos de 7% a 24% no LDL-C.

Uso em Síndrome Isquêmica Aguda: no estudo clínico "Redução da Isquemia Miocárdica através da Redução Intensiva dos Níveis de Colesterol", mais conhecido como estudo MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), foram estudados os efeitos da terapia com atorvastatina cálcica em eventos isquêmicos e sobre a mortalidade total. Nesse estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, foram avaliados 3086 pacientes com síndromes coronárias agudas, angina instável ou infarto do miocárdio não transmural (infarto sem onda Q). Os pacientes foram tratados com procedimentos convencionais, incluindo dieta alimentar mais atorvastatina cálcica 80 mg ou placebo, administrado diariamente, por um período médio de tratamento de 16 semanas. Os níveis finais de LDL-C, CT, HDL-C e triglicérides foram 72 mg/dL; 147 mg/dL; 48 mg/dL e 139 mg/dL, respectivamente, no grupo tratado com atorvastatina cálcica, e 135 mg/dL; 217 mg/dL; 46 mg/dL e 187 mg/dL, respectivamente, no grupo utilizando placebo. A atorvastatina cálcica reduziu significativamente o risco de morte e eventos isquêmicos (Figura 1) em 16%. O risco de re-hospitalização para angina do peito com evidências documentadas de isquemia miocárdica foi reduzido significativamente em 26%. A atorvastatina cálcica reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos de forma igual e consistente em todos os valores de LDL-C basais. Além disso, reduziu o risco de morte e eventos isquêmicos tanto em pacientes com infarto do miocárdio não transmural (infarto sem onda Q) como em pacientes com angina instável, em homens e em mulheres e em pacientes com idade ≤ 65 anos e > 65 anos.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL

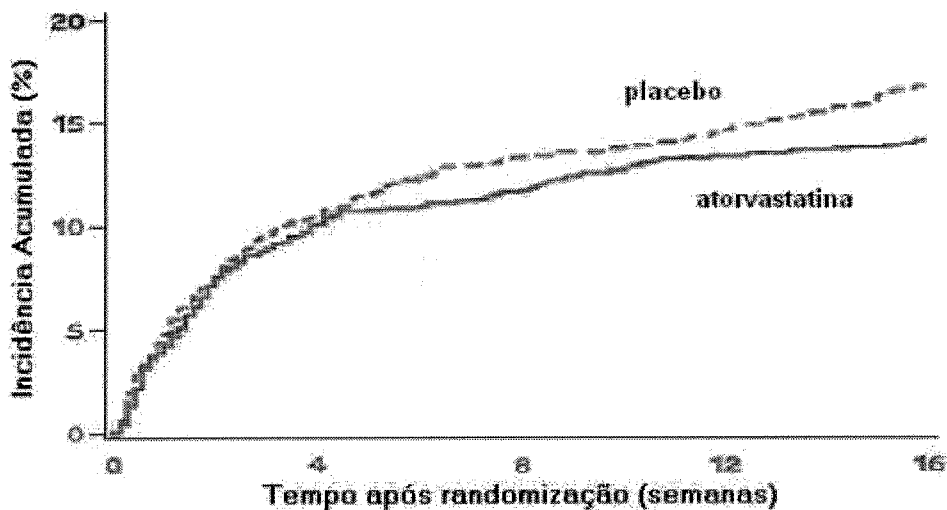


Figura 1. Tempo até o primeiro evento isquêmico ou morte.

Prevenção de Complicações Cardiovasculares: no estudo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)*, o efeito da atorvastatina cálcica na doença coronária fatal e não fatal foi avaliada em 10.305 pacientes hipertensos de 40 a 80 anos de idade (média de idade de 63 anos), sem histórico de infarto do miocárdio e com níveis de triglicérides < 6,5 mmol/L (251 mg/dL). Além disso, apresentavam pelo menos 3 outros fatores de risco cardiovasculares (CV): sexo masculino, idade > 55 anos, tabagismo, diabetes, história de cardiopatia congênita em um parente de primeiro grau, CT:HDL > 6, doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acidente vascular cerebral prévio, anormalidade específica em ECG, proteinúria/albuminúria. Neste estudo duplo-cego, placebo-controlado, os pacientes foram tratados com medicação anti-hipertensiva (meta de PA < 140/90 mmHg para não diabéticos e < 130/80 mmHg para diabéticos) e alocados para receber atorvastatina cálcica 10 mg/dia (n = 5168) ou placebo (n = 5137). Considerando que o resultado do tratamento com a atorvastatina cálcica em comparação ao placebo excedeu o limiar de significância, em uma análise interina dos dados, o braço de redução lipídica foi encerrado precocemente (ASCOT-LLA) com 3,3 anos de seguimento ao invés de 5 anos, como originalmente planejado. Além disso, a pressão arterial foi bem controlada e semelhante em pacientes designados para atorvastatina cálcica e placebo. Essas alterações persistiram durante todo o período de tratamento.

A atorvastatina cálcica reduziu os índices relacionados aos seguintes eventos:

Eventos	Redução do risco (%)	No. de eventos (atorvastatina cálcica vs placebo)	Valores de p
Eventos coronarianos (insuficiência cardíaca congestiva fatal mais IM não fatal)	36 %	100 vs 154	0.0005
Total de eventos cardiovasculares e procedimentos de revascularização	20 %	389 vs. 483	0.0008
Total de eventos coronários	29 %	178 vs. 247	0.0006
AVC fatal e não-fatal*	26 %	89 vs. 119	0.0332

a Doença coronária

b Infarto do miocárdio

*Embora a redução de AVC fatal e não fatal não tenha alcançado o nível de significância predefinido (p=0,01), foi observada uma tendência favorável à redução de 26% do risco relativo.

A mortalidade total e a mortalidade cardiovascular não foram reduzidas de forma significativa, apesar de ter sido observada uma tendência favorável. No Estudo Colaborativo Atorvastatina cálcica Diabetes (CARDS), o efeito da atorvastatina cálcica na doença cardiovascular fatal ou não fatal foi avaliada em 2.838 pacientes com diabetes tipo 2, com idade entre 40 a 75 anos, sem história prévia de doença cardiovascular e com LDL ≤ 4,14 mmol/L (160 mg/dL) e triglicérides ≤ 6,78 mmol/L (600 mg/dL). Além disso, todos os pacientes tinham pelo menos mais um fator dos seguintes fatores de risco cardiovascular: hipertensão, tabagismo, retinopatia, microalbuminúria ou macroalbuminúria.

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Neste estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, placebo-controlado, os pacientes foram tratados com atorvastatina cálcica 10 mg uma vez ao dia (n = 1428) ou com placebo (n = 1410) e acompanhados, em média, por 3,9 anos.

Uma vez que o efeito do tratamento com atorvastatina cálcica sobre o *endpoint* primário preencheu as regras pré-definidas de eficácia para a interrupção do estudo, o CARDS foi terminado 2 anos antes do esperado.

O efeito da atorvastatina cálcica na redução dos riscos absoluto e relativo foi o seguinte:

Eventos	Redução do Risco Relativo (%)	No de Eventos (atorvastatina cálcica vs placebo)	p-valores
Principais eventos cardiovasculares [infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não-fatal, infarto do miocárdio (IM) silencioso, morte por doença arterial coronariana transluminal percutânea (PTCA), revascularização AVC]	37 %	83 vs. 127	0.0010
IM (IAM fatal e não fatal, IM silencioso)	42 %	38 vs. 64	0.0070
AVC (fatal e não fatal)	48 %	21 vs. 39	0.0163

IAM = infarto agudo do miocárdio; RVM = revascularização do miocárdio; DAC = doença arterial coronariana; IM = infarto do miocárdio; PTCA = angioplastia coronária transluminal percutânea.

Não houve evidência de uma diferença no efeito do tratamento do paciente por sexo, idade ou nível de LDL-C da linha de base. Uma redução no risco de morte de 27% (82 mortes no grupo placebo comparado a 61 mortes no braço tratado) foi observada com uma significância estatística limítrofe ($p = 0,0592$). A incidência geral dos eventos adversos ou eventos adversos sérios foi similar entre os grupos sob tratamento.

Prevenção Secundária de Eventos Cardiovasculares: no estudo Tratamento até Novas Metas mais conhecido como *Treating to New Targets* (TNT), o efeito de atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. atorvastatina cálcica 10 mg/dia na redução de eventos cardiovasculares foi avaliado em 10.001 indivíduos (94% de raça branca, 81% de sexo masculino, 38% ≥ 65 anos de idade) com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente que tinham atingido a meta de LDL-C < 130 mg/dL após completarem o período de introdução de 8 semanas com atorvastatina cálcica 10 mg/dia, em regime aberto. Os indivíduos foram randomizados para receber 10 mg/dia ou 80 mg/dia de atorvastatina cálcica e acompanhados por uma duração mediana de 4,9 anos. O *endpoint* primário foi o tempo até a primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos cardiovasculares importantes: óbito em decorrência de insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca ressuscitada, e acidente vascular cerebral fatal e não fatal. Os níveis médios de LDL-C, colesterol total, triglicérides e colesterol não-HDL e HDL na semana 12 foram de 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL e 47 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 80 mg de atorvastatina cálcica e 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL e 48 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 10 mg de atorvastatina cálcica. O tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de eventos cardiovasculares maiores (MCVE) (434 eventos no grupo recebendo 80 mg/dia vs. 548 eventos no grupo recebendo 10 mg/dia) com uma redução do risco absoluto de 2,2% e do risco relativo de 22%, razão de risco de 0,78, IC de 95% (0,69-0,89), $p=0,0002$ (vide Figura 2 e Tabela 3). A redução global do risco foi consistente independentemente da idade (< 65 , ≥ 65) ou sexo.

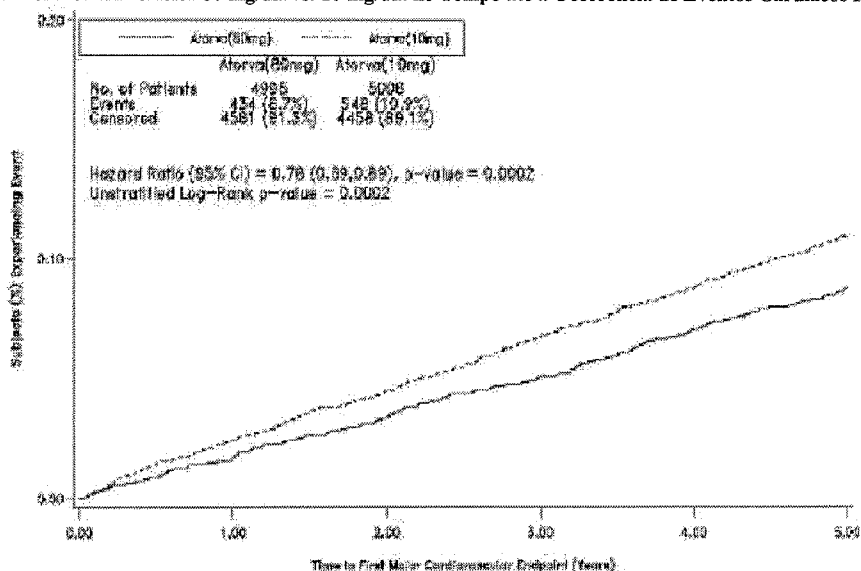
Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Figura 2. Efeito da atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. 10 mg/dia no Tempo até a Ocorrência de Eventos Cardíacos Importantes (TNT)



A atorvastatina cálcica 80mg reduz significamente o risco dos seguintes:

Tabela 3 – Visão Geral dos Resultados de Eficácia no Estudo TNT

Endpoint	atorvastatina cálcica 10 mg (n = 5006)		atorvastatina cálcica 80 mg (n = 4995)		Razão de risco ^a (IC 95%)
	n	(%)	n	(%)	
ENDPOINT primário					
Primeiro <i>endpoint</i> cardiovascular importante	548	10,9	434	8,7	0,78 (0,69-0,89)
Componentes do Endpoint Primário					
Óbito por DCC	127	2,5	101	2,0	0,80 (0,61-1,03)
IM Não Fatal, não relacionado ao procedimento	308	6,2	243	4,9	0,78 (0,66-0,93)
Parada cardíaca ressuscitada	26	0,5	25	0,5	0,96 (0,56-1,67)
Acidente vascular cerebral (fatal e não fatal)	155	3,1	117	2,3	0,75 (0,59-0,96)
ENDPOINTS secundários*					
Primeira ICC com hospitalização	164	3,3	122	2,4	0,74 (0,59-0,94)
Primeiro <i>endpoint</i> DVP	282	5,6	275	5,5	0,97 (0,83-1,15)
Primeiro RVM ou outro procedimento de revascularização coronariana ^b	904	18,1	667	13,4	0,72 (0,65-0,80)
Primeiro <i>endpoint</i> documentado de angina ^b	615	12,3	545	10,9	0,88 (0,79-0,99)
Mortalidade por todas as causas	282	5,6	284	5,7	1,01 (0,85-1,19)
Componentes da mortalidade por todas as causas					
Óbito cardiovascular	155	3,1	126	2,5	0,81 (0,64-1,03)

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Óbito não cardiovascular	127	2,5	158	3,2	1,25 (0,99-1,57)
Óbito decorrente de câncer	75	1,5	85	1,7	1,13 (0,83-1,55)
Outro óbito não cardiovascular	43	0,9	58	1,2	1,35 (0,91-2,00)
Suicídio, homicídio e outros óbitos traumáticos não cardiovasculares	9	0,2	15	0,3	1,67 (0,73-3,82)

^a atorvastatina cálcica 80 mg; atorvastatina cálcica 10 mg

^b componente de outros *endpoints* secundários

^c principal *endpoint* cardiovascular (MCVE) = morte devido doença cardíaca coronariana, infarto do miocárdio não-fatal, parada cardíaca ressuscitada e AVC fatal e não-fatal.

^d *endpoints* secundários não incluídos no *endpoint* primário

HR = hazard ratio; IC=intervalo de confiança; IM=infarto do miocárdio; ICC=insuficiência cardíaca congestiva; RVM=desvio da artéria coronária.

Os intervalos de confiança dos *endpoints* secundários não foram ajustados para comparações múltiplas.

Dentre os eventos incluídos no *endpoint* primário de eficácia, o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de infarto do miocárdio não fatal, e não relacionado ao procedimento e a taxa de acidente vascular cerebral fatal e não fatal, porém não reduziu a taxa de óbito decorrente de doença cardíaca coronariana ou a taxa de parada cardíaca ressuscitada (Tabela 3). Dentre os *endpoints* secundários pré-definidos, o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia reduziu significativamente a taxa de revascularização coronariana, angina e hospitalização por insuficiência cardíaca, porém não reduziu a taxa de doença vascular periférica. A redução da taxa de ICC com hospitalização foi observada em apenas 8% dos pacientes com história anterior de ICC.

Não foi observada diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação a todas as causas de mortalidade: 282 (5,6%) no grupo atorvastatina cálcica 10 mg/dia vs. 284 (5,7%) no grupo atorvastatina cálcica 80 mg/dia por todas as causas (Tabela 3). A proporção de pacientes com óbito cardiovascular, incluindo os componentes de óbito decorrente de ICC e acidente vascular cerebral fatal foi numericamente menor no grupo recebendo tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg que no grupo recebendo atorvastatina cálcica 10 mg. A proporção de indivíduos com óbito não cardiovascular foi numericamente maior no grupo recebendo tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg que no grupo recebendo atorvastatina cálcica 10 mg.

No estudo Redução Incremental nos *Endpoints* Através da Redução Agressiva dos Lipídeos, mais conhecido como *Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering Study* (IDEAL), o tratamento com atorvastatina cálcica 80 mg/dia foi comparado ao tratamento com sinvastatina 20 mg/dia a 40 mg/dia em 8.888 indivíduos com até 80 anos de idade e com histórico de DCC, para avaliar se poderia ser atingida uma redução no risco cardiovascular. Os pacientes eram na maioria de sexo masculino (81%), de raça branca (99%) e com idade média de 61,7 anos, apresentando níveis médios de LDL-C de 121,5 mg/dL por ocasião da randomização; 76% estavam recebendo terapia com estatina. Neste estudo prospectivo, randomizado, aberto, com *endpoint* cego (PROBE) sem período de introdução, os indivíduos foram acompanhados por uma duração mediana de 4,8 anos. Os níveis médios de LDL-C, colesterol total, triglicérides e colesterol HDL e não-HDL na Semana 12 eram de 78 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL e 100 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 80 mg de atorvastatina cálcica e 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL e 132 mg/dL, respectivamente, durante o tratamento com 20 mg a 40 mg de sinvastatina.

Não foi observada diferença significativa entre os grupos de tratamento com relação ao *endpoint* primário, a taxa de primeiro evento coronariano importante (doença cardíaca coronariana fatal, infarto do miocárdio não fatal e parada cardíaca ressuscitada): 411 (9,3%) no grupo recebendo atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. 463 (10,4%) no grupo recebendo sinvastatina 20 mg a 40 mg/dia, razão de risco 0,89, IC de 95% (0,78-1,01), $p=0,07$.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento com relação à mortalidade por todas as causas: 366 (8,2%) no grupo recebendo atorvastatina cálcica 80 mg/dia vs. 374 (8,4%) no grupo recebendo sinvastatina 20 mg/dia a 40 mg/dia. A proporção de pacientes com óbito cardiovascular ou não cardiovascular foi similar aos grupos recebendo atorvastatina cálcica 80 mg e sinvastatina 20 mg a 40 mg.

Referências Bibliográficas:

- Pfizer Final Study Report: Atorvastatin Protocol 981-147, A 1-Year Study in Children and Adolescents with Familial or Severe Hypercholesterolemia comparing Atorvastatin to Placebo (6-Month Double-Blind Treatment), followed by Atorvastatin Open-Label Treatment for 6 Months, November 27, 2001.
- Interim Study Report: Amlodipine Protocol AML-NY-96-008 Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT): Factorial Study of the Prevention of Coronary Heart Disease and Vascular Events by Blood Pressure Lowering (Comparing Beta-Blocker-Based with Amlodipine-Based Therapy) and by Blood Cholesterol Lowering (Comparing Atorvastatin with Placebo); September 19, 2003.
- Clinical Overview: Atorvastatin in the Prevention of CHD, Associated Events and Stroke: Factorial Study of the Prevention of Coronary Heart Disease and Vascular Events by Blood Pressure Lowering (Comparing Beta-Blocker-Based with Amlodipine-Based Therapy) and by Blood Cholesterol Lowering (Comparing Atorvastatin with Placebo); September 26, 2003.
- Final Study Report: Atorvastatin Protocol 0981-430-102; A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atorvastatin as Prevention of CHD in High Risk Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), November 30, 2004.
- Regression of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Trial; Module 2.5 Clinical Overview of CTD dated March 8, 2004.
- SPARCL Summary Report: Analysis of Stroke in the SPARCL Study (3 May 2006).
- Final Clinical Study Report: Protocol Number 981-117; The Effect of LDL-Cholesterol Lowering Beyond Currently Recommended Minimum Targets on Coronary Heart Disease (CHD) Recurrence in Patients with Pre-Existing CHD (TNT Study) dated December 28, 2005.
- Final Clinical Study Report: Protocol Number ATV-N-98-001; Atorvastatin Compared With Simvastatin in the Prevention of CHD Morbidity and Mortality in Patients with CHD (IDEAL Study) dated January 27, 2006.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação: a atorvastatina cálcica, um agente hipolipemiante, é um inibidor seletivo e competitivo da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima limitante responsável pela conversão da HMG-CoA a mevalonato, um precursor dos esteróis, inclusive do colesterol. Em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica formas não familiares de hipercolesterolemia e dislipidemia mista, a atorvastatina cálcica reduz o CT (colesterol total), LDL-C (lipoproteína de baixa densidade) e apo B (apolipoproteína B). A atorvastatina cálcica também reduz o VLDL-C (lipoproteínas de densidade muito baixa) e os TG (triglicérides) e produz aumentos variáveis no HDL-C (lipoproteínas de alta densidade).

A atorvastatina cálcica diminui os níveis plasmáticos de colesterol e lipoproteínas através da inibição da HMG-CoA redutase e da síntese de colesterol no fígado, e aumenta o número de receptores de LDL hepáticos na superfície da célula, aumentando a absorção e o catabolismo do LDL.

A atorvastatina cálcica reduz a produção e o número de partículas de LDL. Produz um aumento marcante e prolongado na atividade do receptor de LDL, além de promover uma alteração benéfica na qualidade das partículas de LDL circulantes. O fármaco é eficaz na redução de LDL em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, uma população que não responde normalmente à medicação de redução lipídica.

A atorvastatina cálcica e alguns de seus metabólitos são farmacologicamente ativos em humanos. O principal sítio de ação da atorvastatina cálcica é o fígado, que é o principal local de síntese de colesterol e *clearance* de LDL. A redução no LDL-C está mais relacionada à dose do medicamento do que à concentração sistêmica do fármaco. A individualização da dose do medicamento deve ser baseada na resposta terapêutica (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Em um estudo dose-resposta, a atorvastatina cálcica (10 mg – 80 mg) demonstrou reduzir as concentrações de CT (30% – 46%), LDL-C (41% – 61%), apo B (34% – 50%) e triglicérides (14% – 33%). Estes resultados são compatíveis em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, formas não familiares de hipercolesterolemia e hiperlipidemia mista, incluindo pacientes com diabetes melito não insulino-dependentes.

Em pacientes com hipertrigliceridemia isolada, a atorvastatina cálcica reduz o CT, o LDL-C, o VLDL-C, a apo B, triglicérides e não-HDL-C, e aumenta o HDL-C. Em pacientes com disbetalipoproteinemia, reduz a lipoproteína de densidade intermediária-colesterol (IDL-C).

Em pacientes com hiperlipoproteinemia de Fredrickson tipos IIa e IIb, reunidos em 24 estudos controlados, o aumento percentual médio a partir do valor basal no HDL-C para atorvastatina cálcica (10 mg – 80 mg) foi de 5,1 – 8,7% de maneira não relacionada à dose. Além disso, a análise destes dados demonstrou uma redução significativa relacionada à dose nas proporções de CT/HDL-C e LDL-C/HDL-C, variando de -29% para -44% e -37% para -55%, respectivamente.

Propriedades Farmacocinéticas

Farmacocinética e Metabolismo

Absorção: a atorvastatina cálcica é rapidamente absorvida após administração oral e concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de 1 a 2 horas. A extensão da absorção e as concentrações plasmáticas aumentam em proporção à sua dose. A atorvastatina cálcica em comprimidos apresenta biodisponibilidade entre 95% e 99% em comparação à solução. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 14% e a disponibilidade sistêmica da atividade inibitória sobre a HMG-CoA redutase é de aproximadamente 30%. A baixa disponibilidade sistêmica é atribuída ao *clearance* pré-sistêmico na mucosa gastrintestinal e/ou ao metabolismo hepático de primeira passagem. Embora o alimento diminua a taxa e a extensão da absorção do fármaco em aproximadamente 25% e 9%, respectivamente, como observado através da $C_{máx}$ e da AUC, a redução no LDL-C é semelhante se a atorvastatina cálcica for administrada com ou sem alimentos. As concentrações plasmáticas de atorvastatina cálcica são mais baixas (aproximadamente 30% para $C_{máx}$ e AUC) após a administração do medicamento à noite, quando comparada à administração pela manhã. Entretanto, a redução no LDL-C é a mesma independente da hora em que o fármaco é administrado (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Distribuição: o volume médio de distribuição da atorvastatina cálcica é de aproximadamente 381 litros. A atorvastatina cálcica apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas igual ou superior a 98%. Uma proporção glóbulo vermelho do sangue/plasma de aproximadamente 0,25 indica baixa penetração do fármaco nos glóbulos vermelhos do sangue (eritrócitos).

Metabolismo: a atorvastatina cálcica é amplamente metabolizada a derivados orto e para-hidroxilados e a vários produtos de beta-oxidação. A inibição da HMG-CoA redutase pelos metabólitos orto e para-hidroxilados *in vitro* é equivalente àquela observada com a atorvastatina cálcica. Aproximadamente 70% da atividade inibitória circulante sobre a HMG-CoA redutase é atribuída aos metabólitos ativos. Estudos *in vitro* sugerem a importância do metabolismo da atorvastatina cálcica pelo citocromo hepático P450 3A4, de acordo com a ocorrência de elevadas concentrações plasmáticas de atorvastatina cálcica em humanos após coadministração com eritromicina, um inibidor conhecido desta isoenzima. Estudos *in vitro* também indicaram que a atorvastatina cálcica é um inibidor fraco do citocromo P450 3A4. A coadministração de atorvastatina cálcica e terfenadina não produziu um efeito clinicamente significativo nas concentrações plasmáticas da terfenadina, um composto predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 3A4. Portanto, é improvável que a atorvastatina cálcica altere significativamente a farmacocinética de outros substratos do citocromo P450 3A4 (vide item 6. Interações Medicamentosas). Em animais, o metabólito orto-hidroxilado sofre posteriormente glicuronidação.

Excreção: a atorvastatina cálcica e seus metabólitos são eliminados principalmente na bile após metabolismo hepático e/ou extra-hepático; entretanto, o fármaco parece não sofrer recirculação entero-hepática. A meia-vida de eliminação plasmática média em humanos é de aproximadamente 14 horas, mas a meia-vida da atividade inibitória para a HMG-CoA redutase é de 20 a 30 horas, devido à contribuição dos metabólitos ativos. Menos de 2% de uma dose de atorvastatina cálcica é recuperada na urina após administração oral.

Populações Especiais

Idosos: as concentrações plasmáticas da atorvastatina cálcica se apresentam mais elevadas (aproximadamente 40% para $C_{máx}$ e 30% para AUC) em indivíduos idosos saudáveis (65 anos de idade ou mais) do que em adultos jovens. O estudo ACCESS avaliou especificamente pacientes idosos com relação ao alcance da meta de tratamento segundo o Programa Nacional de Colesterol dos EUA (NCEP – *National Cholesterol Education Program*). O estudo incluiu 1.087 pacientes com menos de 65 anos, 815 pacientes com mais de 65 anos e 185 pacientes com mais de 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance do objetivo do tratamento de lípidos.

Crianças: estudos de farmacocinética em crianças não estão disponíveis.

Sexo: as concentrações plasmáticas de atorvastatina cálcica em mulheres são diferentes das observadas nos homens (aproximadamente 20% mais altas para $C_{máx}$ e 10% mais baixas para AUC). Entretanto, não houve diferenças clinicamente significativas do efeito nos lípidos entre homens e mulheres.

Insuficiência renal: disfunção renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas ou no efeito da atorvastatina cálcica como hipolipemiante. Portanto, não é necessário o ajuste de dose em pacientes com disfunção renal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Hemodiálise: apesar de não terem sido realizados estudos em pacientes com insuficiência renal em estágio terminal, não se espera que a hemodiálise aumente significativamente o *clearance* da atorvastatina cálcica, uma vez que este fármaco se liga amplamente às proteínas plasmáticas.

Insuficiência hepática: as concentrações plasmáticas de atorvastatina cálcica aumentam acentuadamente (aproximadamente 16 vezes na $C_{máx}$ e 11 vezes na AUC) em pacientes com hepatopatia alcoólica crônica (classe B de Child-Pugh) (vide item 4. Contraindicações).

Interações medicamentosas: o efeito de medicamentos coadministrados sobre a farmacocinética de atorvastatina cálcica, bem como o efeito da atorvastatina cálcica sobre a farmacocinética de medicamentos coadministrados é resumido nas Tabelas 5 e 6 (vide item 5. Advertências e Precauções e item 6. Interações Medicamentosas).

Tabela 4 – Efeitos na farmacocinética da atorvastatina cálcica devido coadministração de medicamentos

Medicamento coadministrado e regime de dose	atorvastatina cálcica		
	Dose (mg)	Alteração na AUC ^{&}	Alteração na $C_{máx}$ ^{&}
# ciclosporina 5,2 mg/kg/dia, dose estável	10 mg, uma vez ao dia por 28 dias	↑7,7 vezes	↑9,7 vezes
# tipranavir 500 mg, duas vezes ao dia /ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	10 mg, dose única	↑8,4 vezes	↑7,6 vezes
# telaprevir 750 mg q8h, 10 dias	20 mg, dose única	↑6,9 vezes	↑9,6 vezes
* boceprevir 800 mg, três vezes ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	↑2,3 vezes	↑2,66 vezes
# lopinavir 400 mg, duas vezes ao dia /ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	20 mg, uma vez ao dia por 4 dias	↑5,9 vezes	↑4,7 vezes
#,† saquinavir 400 mg, duas vezes ao dia /ritonavir 400 mg, duas vezes ao dia, 15 dias	40 mg, uma vez ao dia por 4 dias	↑2,9 vezes	↑3,3 vezes
# claritromicina 500 mg, duas vezes ao dia, 9 dias	80 mg, uma vez ao dia por 8 dias	↑3,4 vezes	↑4,4 vezes
# darunavir 300 mg, duas vezes ao dia /ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 9 dias	10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	↑2,4 vezes	↑1,3 vezes
# itraconazol 200 mg, uma vez ao dia, 4 dias	40 mg, dose única	↑2,3 vezes	↑0,2 vezes
# fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia /ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	↑1,5 vezes	↑1,8 vezes
# fosamprenavir 1.400 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	↑1,3 vezes	↑3,0 vezes
# nelfinavir 1.250 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	10 mg, uma vez ao dia por 28 dias	↑0,74 vezes	↑1,2 vezes
# suco de Grapefruit, 240 mL, uma vez ao dia *	40 mg, dose única	↑0,37 vezes	↑0,16 vezes
diltiazem 240 mg, uma vez ao dia, 28 dias	40 mg, dose única	↑0,51 vezes	0 vez
eritromicina 500 mg, quatro vezes ao dia, 7 dias	10 mg, dose única	↑0,33 vezes	↑0,38 vezes
anlodipino 10 mg, dose única	80 mg, dose única	↑0,15 vezes	↓0,12 vezes
cimetidina 300 mg, quatro vezes ao dia 2 semanas	10 mg, uma vez ao dia por 2 semanas	↓0,001 vezes	↓0,11 vezes
colestipol 10 mg, duas vezes ao dia, 28 semanas	40 mg, uma vez ao dia por 28 semanas	Não determinado	↓0,26 vezes**
Maalox TC® 30 mL, uma vez ao dia, 17 dias	10 mg, uma vez ao dia por 15 dias	↓0,33 vezes	↓0,34 vezes
efavirenz 600 mg, uma vez ao dia, 14 dias	10 mg por 3 dias	↓0,41 vezes	↓0,01 vezes
# rifampicina 600 mg, uma vez ao dia, 7 dias (coadministrado) †	40 mg, dose única	↑0,30 vezes	↓1,72 vezes
# rifampicina 600 mg, uma vez ao dia, 5 dias	40 mg, dose única	↓0,80 vezes	↓0,40 vezes
Medicamento coadministrado e regime de dose	atorvastatina cálcica		
dias (doses separadas) †			
# genfibrozila 600 mg, duas vezes ao dia,	40 mg, dose única	↑0,35 vez	↓0,004 vez

Handwritten signatures and marks at the bottom right of the page.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



7 dias			
# fenofibrato 160 mg, uma vez ao dia, 7 dias	40 mg, dose única	↑ 0,03 vez	↑ 0,02 vez

& alteração do número de "vezes" = alteração da razão [(I-B)/B], onde I = valor da farmacocinética durante a fase de interação, e B = valor da farmacocinética durante o período basal.

vide itens 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas, para significância clínica.

* Aumentos elevados na AUC (até 1,5 vezes) e/ou C_{máx} (até 0,71 vez) foram relatados com o consumo excessivo de suco de *Grapefruit* (≥ 750 mL – 1,2 litro/dia).

** Amostra única administrada 8 – 16 h pós-dose.

† Devido ao mecanismo de dupla interação da rifampicina, é recomendada a coadministração simultânea de atorvastatina cálcica com rifampicina, porque a administração de atorvastatina cálcica após administração de rifampicina foi associada a uma redução significativa das concentrações plasmáticas de atorvastatina cálcica.

‡ A dose de saquinavir e ritonavir neste estudo não é a dose usada clinicamente. O aumento da exposição à atorvastatina cálcica quando usada clinicamente provavelmente seja superior ao observado no presente estudo. Por isso cautela deve ser tomada e a menor dose necessária deve ser usada.

Tabela 5 – Efeito da atorvastatina cálcica na farmacocinética de medicamentos coadministrados

atorvastatina cálcica	Medicamento coadministrado e regime de dose		
	Medicamento/Dose (mg)	Alteração na AUC ^{&}	Alteração na C _{máx} ^{&}
80 mg, uma vez ao dia por 15 dias	antipirina, 600 mg, dose única	↑ 0,03 vez	↓ 0,11 vez
80 mg, uma vez ao dia por 14 dias	# digoxina 0,25 mg, uma vez ao dia, 20 dias	↑ 0,15 vez	↑ 0,20 vez
40 mg, uma vez ao dia por 22 dias	contraceptivo oral, uma vez ao dia, 2 meses - noretindrona 1 mg - etinilestradiol 35 µg	↑ 0,28 vez ↑ 0,19 vez	↑ 0,23 vez ↑ 0,30 vez
10 mg, dose única	tipranavir 500 mg, duas vezes ao dia /ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia, 7 dias	Sem alteração	Sem alteração
10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	fosamprenavir 1400 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	↓ 0,27 vez	↓ 0,18 vez
10 mg, uma vez ao dia por 4 dias	fosamprenavir 700 mg, duas vezes ao dia /ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, 14 dias	Sem alteração	Sem alteração

& alteração = razão de alteração [(I-B)/B], onde I = valor da farmacocinética durante a fase de interação, e B = valor da farmacocinética durante a fase basal.

vide item 6. Interações Medicamentosas, para significância clínica.

Dados de Segurança Pré-Clinicos

Carcinogênese, Mutagênese e Distúrbios da Fertilidade: a atorvastatina cálcica não se mostrou carcinogênica em ratos. A dose máxima utilizada foi 63 vezes maior, em mg/kg de peso corpóreo, do que a dose máxima recomendada para humanos (80 mg/dia) e de 8 a 16 vezes maior baseada nos valores de AUC(0-24). Em um estudo de 2 anos realizado com camundongos, as incidências de adenomas hepatocelulares em machos e de carcinomas hepatocelulares em fêmeas se mostraram aumentadas na dose máxima utilizada, que foi 250 vezes superior, em mg/kg de peso corpóreo, do que a dose máxima recomendada para humanos. A exposição sistêmica foi de 6 a 11 vezes superior, baseada na AUC (0-24). Todos os outros fármacos quimicamente semelhantes desta classe induziram tumores em ratos e camundongos com doses de 12 a 125 vezes superiores à dose clínica máxima recomendada, baseada em mg/kg de peso corpóreo.

A atorvastatina cálcica não demonstrou potencial mutagênico ou clastogênico em 4 testes *in vitro*, com ou sem ativação metabólica, nem em 1 estudo *in vivo*. Apresentou-se negativa para o teste de Ames com *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* e no ensaio *in vitro* de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGPRT) *forward mutation* em células pulmonares de hamster chinês. Não produziu aumentos significantes em aberrações cromossômicas no ensaio *in vitro* com células pulmonares de hamster chinês e se apresentou negativa no teste *in vivo* de *mouse micronucleus*.

Não foi observado efeito adverso na fertilidade ou reprodução em ratos machos que receberam doses de atorvastatina cálcica de até 175 mg/kg/dia ou em fêmeas que receberam doses de até 225 mg/kg/dia. Estas doses são de 100 a 140 vezes superiores, em mg/kg de peso corpóreo, à dose máxima recomendada para humanos. A atorvastatina cálcica não causou efeito adverso nos parâmetros de esperma ou sêmen, ou na histopatologia do órgão reprodutivo em cães que receberam doses de 10 mg/kg, 40 mg/kg ou 120 mg/kg por 2 anos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Atorvastatina cálcica é contraindicada a pacientes que apresentam:
Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula;



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Doença hepática ativa ou elevações persistentes inesperadas das transaminases séricas, excedendo em 3 vezes o limite superior da normalidade (ULN); ou que estão:

Grávidas, amamentando ou a mulheres em idade fértil que não estejam utilizando medidas contraceptivas eficazes. Atorvastatina cálcica deve ser administrada a adolescentes e mulheres em idade fértil somente quando a gravidez se verificar altamente improvável e desde que estas pacientes tenham sido informadas dos potenciais riscos ao feto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos de idade.

Atorvastatina cálcica é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em indivíduos em fase de crescimento ou pré-púberes, a terapêutica de escolha inicial para a hipercolesterolemia familiar heterozigótica é constituída por fármacos não absorvidos, como a colestiramina ou o colestipol. A associação desses agentes com atorvastatina cálcica pode ser utilizada para que doses mais elevadas de atorvastatina cálcica não sejam necessárias para atingir as metas de tratamento. Foram conduzidos estudos de eficácia e segurança em pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar por um período máximo de 52 semanas. Portanto, recomenda-se adequada monitoração desses pacientes quando o período de administração de atorvastatina cálcica for superior a 1 ano.

Efeitos Hepáticos: assim como ocorre com outros agentes redutores de lípidos da mesma classe, elevações moderadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade [ULN]) das transaminases séricas foram relatadas após tratamento com atorvastatina cálcica. A função hepática foi monitorada tanto durante estudos clínicos de atorvastatina cálcica pré-comercialização quanto em estudos pós-comercialização, administrando-se as doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg. Aumentos persistentes nas transaminases séricas (> 3 vezes o limite superior da normalidade em duas ou mais ocasiões) ocorreram em 0,7% dos pacientes que receberam atorvastatina cálcica nestes estudos clínicos. A incidência dessa anormalidade foi de 0,2%, 0,2%, 0,6% e 2,3% para doses de 10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg, respectivamente. Em geral, os aumentos não estavam associados à icterícia ou a outros sinais e sintomas clínicos. Quando a dose de atorvastatina cálcica foi reduzida ou o tratamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminases retornaram aos níveis anteriores ao tratamento. A maioria dos pacientes continuou o tratamento com uma dose reduzida de atorvastatina cálcica sem sequelas. **Estudo Tratamento até Novas Metas (Treating to New Targets - TNT):** no estudo TNT, incluindo 10.001 indivíduos com doença cardíaca coronariana clinicamente evidente tratados com atorvastatina cálcica 10 mg/dia (n=5006) ou atorvastatina cálcica 80 mg/dia (n=4995), foram observados mais eventos adversos sérios e descontinuações em decorrência de eventos adversos no grupo recebendo a dose alta de atorvastatina cálcica (92, 1,8%; 497, 9,9%, respectivamente) comparado ao grupo recebendo a dose baixa (69, 1,4%; 404, 8,1%, respectivamente) durante uma mediana de acompanhamento de 4,9 anos. Elevações persistentes nas transaminases (≥ 3 vezes o limite superior da normalidade [LSN] duas vezes dentro de 4-10 dias) ocorreram em 62 (1,3%) indivíduos recebendo atorvastatina cálcica 80 mg e em nove (0,2%) indivíduos recebendo atorvastatina cálcica 10 mg. Elevações na creatina quinase (≥ 10 vezes o LSN) foram de modo geral baixas, porém mais altas no grupo de tratamento recebendo a dose alta de atorvastatina cálcica (13; 0,3%) comparado ao grupo recebendo a dose baixa de atorvastatina cálcica (6; 0,1%). **Estudo Redução Incremental nos Endpoints Através da Redução Agressiva de Lipídeos (Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering - IDEAL):** o estudo IDEAL incluiu 8.888 indivíduos tratados com atorvastatina cálcica 80 mg/dia (n=4439) ou sinvastatina 20-40 mg/dia (n=4449), não foi observada diferença na frequência global de eventos adversos ou eventos adversos sérios entre os grupos de tratamento, durante uma mediana de tratamento de 4,8 anos. Testes de função hepática devem ser realizados antes do início e periodicamente durante o tratamento. Pacientes que desenvolverem qualquer sinal ou sintoma sugestivo de danos hepáticos devem realizar testes de função hepática. Os que desenvolverem níveis de transaminases elevados devem ser monitorados até que a(s) anormalidade(s) se resolva(m). Se um aumento de AST e ALT maior que 3 vezes o limite superior da normalidade persistir, recomenda-se a redução da dose ou a descontinuação do tratamento com atorvastatina cálcica. A atorvastatina cálcica pode causar elevação dos níveis de transaminases (vide item 9. Reações Adversas).

A atorvastatina cálcica deve ser utilizada com precaução em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentam histórico de doença hepática. Doença hepática ativa ou elevações persistentes e inesperadas das transaminases são contraindicações ao uso de atorvastatina cálcica (vide item 4. Contraindicações).

Efeitos na Musculatura Esquelética: mialgia foi relatada em pacientes tratados com atorvastatina cálcica (vide item 9. Reações Adversas). Miopatia, definida como dor ou fraqueza muscular em conjunto com aumentos nos valores de creatina fosfoquinase (CPK) maiores que 10 vezes o limite superior da normalidade, deve ser considerado em qualquer paciente com mialgias difusas, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular e/ou elevações consideráveis de CPK. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente a ocorrência inesperada de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente se for acompanhada de mal-estar ou febre. O tratamento com atorvastatina cálcica deve ser descontinuado no caso de ocorrência de níveis consideravelmente elevados de CPK ou se diagnose ou suspeita de miopatia. O risco de miopatia durante o tratamento com fármacos desta classe é aumentado com a administração concomitante de ciclosporina, fibratos, eritromicina, niacina, antifúngicos azólicos, colchicina, telaprevir, bocepravir, ou a combinação de tipranavir/ritonavir. Muitos destes fármacos inibem o metabolismo do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) e/ou o transporte do fármaco. A CYP3A4 é a principal isoenzima hepática conhecida por estar envolvida na biotransformação da atorvastatina cálcica. Os médicos que considerarem o tratamento concomitante de atorvastatina cálcica e fibratos, eritromicina, medicamentos imunossupressores, antifúngicos azólicos ou niacina em doses que alteram o perfil lipídico, devem avaliar cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos e devem monitorar cuidadosamente os pacientes para qualquer sinal e sintoma de dor muscular, alterações da sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente durante os meses iniciais de tratamento e durante qualquer período de aumento de dose de um dos medicamentos. Por isso, doses de atorvastatina cálcica menores (inicial e de manutenção) também devem ser consideradas quando a atorvastatina cálcica é coadministrada com os medicamentos citados. Suspensões temporárias de atorvastatina cálcica podem ser apropriadas durante a terapia com ácido fusídico (vide item 6. Interações Medicamentosas). Determinações periódicas de creatina fosfoquinase (CPK) podem ser consideradas em tais situações, mas não há qualquer garantia de que tal monitoração irá prevenir a ocorrência de miopatia grave. A atorvastatina cálcica pode causar elevação dos níveis de creatina fosfoquinase (vide item 9. Reações Adversas).

Assim como ocorre com outros fármacos dessa classe, foram relatados raros casos de rabdomiólise acompanhada de insuficiência renal aguda decorrente de mioglobinúria. Histórico de comprometimento renal pode ser fator de risco para desenvolver rabdomiólise. Os efeitos musculoesqueléticos de tais pacientes devem ser monitorados frequentemente. O tratamento com atorvastatina cálcica deve ser interrompido temporariamente ou descontinuado em qualquer paciente com uma condição grave e aguda sugestiva de miopatia ou com um fator de risco que o

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



predispõe ao desenvolvimento de insuficiência renal decorrente de rhabdomiólise (por exemplo, infecção aguda grave, hipotensão, cirurgia de grande porte, politraumatismos, distúrbios metabólicos, endócrinos e eletrolíticos graves e convulsões não controladas).

AVC Hemorrágico: uma análise *post-hoc* de um estudo clínico com 4.731 pacientes sem DAC que tiveram AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) no período de 6 meses e foram iniciados com atorvastatina cálcica 80 mg, apresentaram uma incidência maior de AVC hemorrágico no grupo com atorvastatina cálcica 80 mg comparado ao grupo com placebo (55 da atorvastatina cálcica vs. 33 do placebo). Pacientes com AVC hemorrágico prévio parecem apresentar um risco maior para AVC hemorrágico recorrente (7 de atorvastatina cálcica vs. 2 de placebo). Entretanto, em pacientes tratados com atorvastatina cálcica 80 mg ocorreram poucos eventos de AVC de qualquer tipo (265 vs. 311) e poucos eventos de DAC (123 vs. 204) (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas – AVC recorrente).

Função endócrina: aumentos nos níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) e glicose sérica em jejum foram relatados com inibidores de 3- hidroximetilglutaryl-coenzima A (HMG-CoA) redutase, incluindo a atorvastatina cálcica. O risco de hiperglicemia, entretanto, é compensado positivamente pela redução no risco vascular com estatinas.

Período fértil, gravidez e lactação: atorvastatina cálcica é contraindicada durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas eficazes. Atorvastatina cálcica deve ser administrada a mulheres em idade fértil somente quando a gravidez se verificar altamente improvável e desde que estas pacientes tenham sido informadas dos potenciais riscos ao feto. Atorvastatina cálcica é contraindicada durante a lactação. Não se sabe se a atorvastatina cálcica é excretada no leite materno. Devido ao potencial de ocorrência de reações adversas em lactentes, mulheres utilizando atorvastatina cálcica não devem amamentar.

Uso em Crianças: a segurança e eficácia em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foram avaliadas em um estudo clínico controlado de 6 meses de duração em meninas pós-menarca e meninos, com idade variando entre 10 e 17 anos. Os pacientes tratados com atorvastatina cálcica apresentaram um perfil de eventos adversos similar àqueles observados em indivíduos do grupo placebo. Os eventos adversos mais comumente observados nos 2 grupos, independente da avaliação de causalidade, foram as infecções. **Não foram estudadas doses superiores a 20 mg nesta população de pacientes.** Neste estudo controlado limitado não houve efeito detectável no crescimento ou maturação sexual em rapazes ou no prolongamento do ciclo menstrual das adolescentes. As adolescentes devem ser aconselhadas sobre os métodos contraceptivos apropriados enquanto estiverem submetidas à terapia com atorvastatina cálcica (vide itens 4. Contraindicações e 5. Advertências e Precauções). **Atorvastatina cálcica não foi avaliada em estudos clínicos controlados envolvendo pacientes pré-adolescentes ou pacientes com idade inferior a 10 anos de idade.** A eficácia clínica foi avaliada com doses de até 80 mg/dia durante 1 ano em um estudo não controlado em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, incluindo 8 pacientes pediátricos.

Efeitos na Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas: Não há evidências de que atorvastatina cálcica possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O risco de miopatia durante o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase se apresenta aumentado com a administração concomitante de ciclosporina, fibratos, niacina em doses que alteram o perfil lipídico ou inibidores do citocromo P450 3A4, por exemplo, eritromicina e antifúngicos azólicos (vide a seguir e nos itens 8. Posologia e Modo de Usar: Uso combinado com outros medicamentos e 5. Advertências e Precauções: Efeitos na Musculatura Esquelética).

Inibidores do citocromo P450 3A4: a atorvastatina cálcica é metabolizada pelo citocromo P450 3A4. A administração concomitante de atorvastatina cálcica com inibidores do citocromo P450 3A4 pode levar a aumentos na concentração plasmática de atorvastatina cálcica. A extensão da interação e potencialização dos efeitos dependem da variabilidade dos efeitos sobre o citocromo P450 3A4. **inibidores do transportador OATP1B1:** a atorvastatina cálcica e os metabólitos de atorvastatina cálcica são substratos do transportador anion orgânico- transporte polipéptico (OATP1B1). Os inibidores de OATP1B1 (por exemplo, ciclosporina) podem aumentar a biodisponibilidade da atorvastatina cálcica. A coadministração de atorvastatina cálcica 10 mg e ciclosporina 5,2 mg/kg/dia resultou em aumento de 7,7 vezes na exposição de atorvastatina cálcica (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Uso combinado com outros medicamentos); **eritromicina/claritromicina:** a coadministração de atorvastatina cálcica com eritromicina (500 mg, quatro vezes ao dia ou a cada 6 horas) ou claritromicina (500 mg, duas vezes ao dia ou a cada 12 horas), inibidores conhecidos do citocromo P450 3A4, foi associada a concentrações plasmáticas mais elevadas da atorvastatina cálcica (vide item 5. Advertências e Precauções: Efeitos na Musculatura Esquelética); **inibidores da protease:** a coadministração de atorvastatina cálcica e inibidores da protease, inibidores conhecidos do citocromo P450 3A4, foi associada ao aumento nas concentrações plasmáticas de atorvastatina cálcica (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas); **cloridrato de diltiazem:** a coadministração de atorvastatina cálcica (40 mg) com diltiazem (240 mg) foi associado com concentrações plasmáticas maiores de atorvastatina cálcica; **cimetidina:** um estudo de interação de atorvastatina cálcica com cimetidina foi realizado e não foi observada interação clinicamente significativa; **itraconazol:** a coadministração de atorvastatina cálcica (20 mg a 40 mg) com itraconazol (200 mg) foi associada ao aumento na AUC de atorvastatina cálcica; **Suco de grapefruit:** contém 1 ou mais componentes que inibem a CYP 3A4 e pode aumentar as concentrações plasmáticas de atorvastatina cálcica, especialmente com consumo excessivo de suco de *grapefruit* (> 1,2 litros por dia). **Indutores do citocromo P450 3A:** a administração concomitante de atorvastatina cálcica com indutores do citocromo P450 3A4 (por ex., efavirenz, rifampicina) pode levar a reduções variáveis nas concentrações plasmáticas de atorvastatina cálcica. Devido ao mecanismo de interação dupla de rifampicina, (indução e inibição do citocromo P450 3A4 de hepatócito transportador de captação OATP1B1), é recomendada a coadministração de atorvastatina cálcica com rifampicina, porque a administração de atorvastatina cálcica após administração de rifampicina foi associada com uma redução significativa das concentrações plasmáticas de atorvastatina cálcica. **Antiácidos:** a coadministração de atorvastatina cálcica com um antiácido na forma de suspensão oral contendo hidróxido de magnésio e de alumínio provocou uma diminuição nas concentrações plasmáticas de atorvastatina cálcica (aproximadamente 35%); entretanto, a redução no LDL-C não apresentou alterações. **antipirina:** uma vez que a atorvastatina cálcica não afeta a farmacocinética da antipirina, não são esperadas interações com outros fármacos metabolizados através das mesmas isoenzimas. **colestipol:** as concentrações plasmáticas de atorvastatina cálcica foram menores (aproximadamente 25%) quando o colestipol foi administrado com atorvastatina cálcica. Entretanto, os efeitos nos lípidos foram maiores quando a atorvastatina cálcica e colestipol foram coadministrados em comparação à administração isolada de qualquer um dos fármacos. **digoxina:** quando foram coadministradas doses múltiplas de digoxina e atorvastatina cálcica 10 mg, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio não foram afetadas. Entretanto, as concentrações de digoxina aumentaram (aproximadamente 20%) após a administração diária de digoxina com atorvastatina cálcica 80 mg. Pacientes utilizando digoxina devem ser monitorados adequadamente. **azitromicina:** a coadministração de atorvastatina cálcica (10 mg, 1 vez ao dia) com azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina cálcica. **Contraceptivos orais:** a coadministração de atorvastatina cálcica com um contraceptivo oral contendo noretindrona e etinilestradiol aumentou a área sob concentração *versus*

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



valores da curva tempo os valores de (AUC) da noretindrona e do etinilestradiol em aproximadamente 30% e 20%. Estas elevações devem ser consideradas na escolha do contraceptivo oral em mulheres utilizando atorvastatina cálcica. **varfarina:** foi realizado um estudo de interação de atorvastatina cálcica com varfarina e não foi observada qualquer interação clinicamente significativa. **colchicina:** embora os estudos de interação com atorvastatina cálcica e colchicina não tenham sido realizados, casos de miopatia têm sido relatados onde atorvastatina cálcica foi coadministrada com colchicina e cautela deve ser exercida ao prescrever atorvastatina cálcica com colchicina. **anlodipino:** num estudo de interação medicamentosa em pacientes saudáveis, a coadministração de atorvastatina cálcica 80 mg com anlodipino 10 mg resultou em um aumento de 18% na exposição de atorvastatina cálcica que não foi clinicamente significativa. **ácido fusídico:** embora os estudos de interação entre atorvastatina cálcica e ácido fusídico não tenham sido conduzidos, problemas musculares graves, como rabdomiólise, foram relatados na experiência pós-comercialização com esta combinação. Os pacientes devem ser monitorados frequentemente e a suspensão temporária do tratamento com atorvastatina cálcica pode ser apropriada. **Outros tratamentos concomitantes:** em estudos clínicos, a atorvastatina cálcica foi utilizada concomitantemente com agentes anti-hipertensivos e terapia de reposição de estrógenos sem evidências de interações adversas clinicamente significantes. Estudos de interação com agentes específicos não foram realizados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Atorvastatina cálcica deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegida da luz e umidade.

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 do produto:

Atorvastatina cálcica 10 mg, 20 mg e 40 mg: comprimido bicôncavo, circular, branco e liso.

Atorvastatina cálcica e 80 mg: comprimido oblongo, bicôncavo, branco e liso.

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral: Antes de ser instituída a terapia com atorvastatina cálcica deve ser realizada uma tentativa de controlar a hipercolesterolemia com dieta apropriada, exercícios e redução de peso em pacientes obesos, e tratar outros problemas médicos subjacentes. O paciente deve continuar com a dieta padrão para redução do colesterol durante o tratamento com atorvastatina cálcica. A dose pode variar de 10 mg a 80 mg, em dose única diária. As doses podem ser administradas a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. As doses inicial e de manutenção devem ser individualizadas de acordo com os níveis basais de LDL-C, a meta do tratamento e a resposta do paciente. Após o início do tratamento e/ou durante o ajuste de dose de atorvastatina cálcica, os níveis lipídicos devem ser analisados dentro de 2 a 4 semanas, e a dose deve ser ajustada adequadamente.

Hipercolesterolemia Primária e Hiperlipidemia Combinada (Mista): A maioria dos pacientes é controlada com 10 mg de atorvastatina cálcica em dose única diária. A resposta terapêutica é evidente dentro de 2 semanas, e a resposta máxima é geralmente atingida em 4 semanas. A resposta é mantida durante tratamento crônico.

Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica: em um estudo de uso compassivo em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, a maioria dos pacientes respondeu a 80 mg de atorvastatina cálcica com uma redução maior que 15% no LDL-C (18% - 45%).

Uso em Crianças (idade entre 10 e 17 anos) com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica: A dose inicial recomendada de atorvastatina cálcica é de 10 mg/dia; a dose máxima recomendada é de 20 mg/dia (não foram estudadas doses superiores a 20 mg nesta população de pacientes). As doses devem ser individualizadas de acordo com a meta recomendada para a terapia (vide itens 1. Indicações e 3. Características Farmacológicas). Os ajustes devem ser feitos em intervalos de 4 semanas ou mais.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática: Vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal: A insuficiência renal não apresenta influência nas concentrações plasmáticas ou na redução de LDL-C com atorvastatina cálcica. Portanto, o ajuste de dose não é necessário (vide item 5. Advertências e Precauções).

Uso em Idosos: Não foram observadas diferenças entre pacientes idosos e a população em geral com relação à segurança, eficácia ou alcance do objetivo do tratamento de lípidos (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas: Populações Especiais).

Uso combinado com outros medicamentos: quando a coadministração de atorvastatina cálcica e ciclosporina, telaprevir ou a combinação de tipranavir/ritonavir é necessária, a dose de atorvastatina cálcica não deve exceder 10 mg

Foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas que resultaram no aumento sistêmico de atorvastatina cálcica com inibidores de vírus da imunodeficiência humana (HIV) protease (lopinavir com ritonavir, saquinavir com ritonavir, darunavir com ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir mais ritonavir e nelfinavir), inibidores da hepatite C protease (bocepravir), claritromicina e itraconazol. Deve-se ter precaução na coadministração de atorvastatina cálcica e estes medicamentos, e é recomendada avaliação clínica apropriada para garantir que a menor dose necessária de atorvastatina cálcica seja empregada (vide item 5. Advertências e Precauções - Efeitos na musculatura esquelética e item 6. Interações Medicamentosas).

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça-se de tomar atorvastatina cálcica no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Atorvastatina cálcica é geralmente bem tolerada. As reações adversas foram geralmente de natureza leve e transitória. Um banco de dados de 16.066 pacientes dos estudos de atorvastatina cálcica placebo-controlados (8.755 atorvastatina cálcica versus 7.311 placebo) tratados por um período médio de 53 semanas, descontinuaram devido a eventos adversos 5,2% de pacientes recebendo atorvastatina cálcica e 4,0% dos pacientes recebendo placebo.

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Os efeitos adversos mais frequentes ($\geq 1\%$) que podem ser associados ao tratamento com atorvastatina cálcica, em pacientes participando de estudos clínicos placebo-controlados incluem:

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$):

Infecções e infestações: nasofaringite.

Distúrbios do metabolismo e nutricional: hiperglicemia.

Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal: dor faringolaríngea, epistaxe.

Distúrbios gastrintestinais: náusea, diarreia, dispepsia, flatulência.

Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo: artralgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgia, edema articular.

Laboratorial: alterações nas funções hepáticas, aumento da creatina fosfoquinase sanguínea.

Os seguintes efeitos adversos adicionais foram relatados nos estudos placebo-controlados com atorvastatina cálcica:

Distúrbios psiquiátricos: pesadelo.

Distúrbios dos olhos: visão turva.

Distúrbios do ouvido e labirinto: tinido.

Distúrbios gastrintestinais: desconforto abdominal, eructação.

Distúrbios hepatobiliares: hepatite e colestase.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: urticária.

Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo: fadiga muscular, cervicalgia.

Distúrbio gerais e condição do local de administração: mal-estar, febre.

Laboratorial: células brancas positivas na urina.

Nem todos os efeitos listados acima tiveram, necessariamente, uma relação de causalidade associada ao tratamento com atorvastatina cálcica.

Pacientes Pediátricos (idade entre 10 e 17 anos)

Os pacientes tratados com atorvastatina cálcica tem um perfil de experiências adversas geralmente semelhante ao dos pacientes tratados com placebo, as experiências adversas mais comuns observadas em ambos os grupos, independentemente da avaliação de causalidade, foram as infecções.

Experiência Pós-Comercialização

Na experiência pós-comercialização de atorvastatina cálcica os seguintes efeitos indesejáveis adicionais foram relatados:

Distúrbios hematológico e linfático: trombocitopenia.

Distúrbio do sistema imunológico: reações alérgicas (incluindo anafilaxia).

Lesão, envenenamento e complicações do procedimento: ruptura do tendão.

Distúrbios do metabolismo e nutricional: aumento de peso.

Distúrbios do sistema nervoso: hipostesia, amnésia, tontura, disgeusia.

Distúrbios gastrintestinais: pancreatite.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme, erupção cutânea bolhosa.

Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo: rabdomiólise, miopatia necrosante autoimune, miosite, dor nas costas.

Distúrbios gerais e condição do local de administração: dor no peito, edema periférico, fadiga.

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.

Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há tratamento específico para superdosagem com atorvastatina cálcica. No caso de superdosagem, o paciente deve receber tratamento sintomático e devem ser instituídas medidas de suporte, conforme a necessidade. Devido à alta ligação às proteínas plasmáticas, a hemodiálise não deve aumentar o *clearance* do medicamento significativamente.

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

III- DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.4381.0173

Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra

CRF-MG 10.883

Fabricado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - Pouso Alegre/MG

CEP: 37550-000 - CNPJ: 02.814.497/0002-98

Registrado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Rua Engenheiro Prudente, 121 - São Paulo/SP

CEP: 01550-000 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira

Logo do SAC

0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br

013000 ~~012939~~

[Handwritten mark]



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



[Handwritten marks and signatures]



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Histórico de alteração para a 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 da aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
20/10/15	0924366/15-6	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	20/10/15	0924366/15-6	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	20/10/15	<ul style="list-style-type: none">Para que este medicamento é indicado?Como este medicamento funciona?Quando não devo usar este medicamento?O que devo saber antes de usar este medicamento?Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?Como devo usar este medicamento?O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?Quais os males que este medicamento pode me causar?O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?IndicaçõesResultados de eficáciaCaracterísticas farmacológicasContra - indicaçõesAdvertências e precauçõesInterações medicamentosasCuidados de armazenamento do medicamentoPosologia e modo de usarReações adversasSuperdose	VP/ VPS	10 MG COM REV CT STR AL X 07 10 MG COM REV CT STR AL X 10 10 MG COM REV CT STR AL X 20 10 MG COM REV CT STR AL X 30 10 MG COM REV CT STR AL X 60 10 MG COM REV CT STR AL X 90 (EMB HOSP) 10 MG COM REV CT STR AL X 200 (EMB HOSP) 10 MG COM REV CT STR AL X 500 (EMB HOSP) 20 MG COM REV CT STR AL X 07 20 MG COM REV CT STR AL X 10 20 MG COM REV CT STR AL X 20 20 MG COM REV CT STR AL X 30 20 MG COM REV CT STR AL X 60 20 MG COM REV CT STR AL X 90 (EMB HOSP) 20 MG COM REV CT STR AL X 200 (EMB HOSP) 20 MG COM REV CT STR AL X 500 (EMB HOSP) 40 MG COM REV CT STR AL X 07 40 MG COM REV CT STR AL X 10 40 MG COM REV CT STR AL X 20 40 MG COM REV CT STR AL X 30 40 MG COM REV CT STR AL X 60 40 MG COM REV CT STR AL X 90 (EMB HOSP) 40 MG COM REV CT STR AL X 200 (EMB HOSP) 40 MG COM REV CT STR AL X 500 (EMB HOSP) 80 MG COM REV CT STR AL X 07 80 MG COM REV CT STR AL X 10 80 MG COM REV CT STR AL X 20 80 MG COM REV CT STR AL X 30 80 MG COM REV CT STR AL X 60 80 MG COM REV CT STR AL X 90 (EMB HOSP) 80 MG COM REV CT STR AL X 200 (EMB HOSP) 80 MG COM REV CT STR AL X 500 (EMB HOSP)

Handwritten signatures and initials are present at the bottom right of the page, including a large signature and several smaller initials.

Modelo de Bula
PROFISSIONAL



29/01/16	---	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	---	---	---	---	Apresentação	VP/VPS	10 MG COM REV CT STR AL X 07, 10, 20, 30 e 60 10 MG COM REV CT STR AL X 90, 200 e 500 (EMB HOSP) 20 MG COM REV CT STR AL X 07, 10, 20, 30 e 60 20 MG COM REV CT STR AL X 90, 200 e 500 (EMB HOSP) 40 MG COM REV CT STR AL X 07, 10, 20, 30 e 60 40 MG COM REV CT STR AL X 90, 200 e 500 (EMB HOSP) 80 MG COM REV CT STR AL X 07, 10, 20, 30 e 60 80 MG COM REV CT STR AL X 90, 200 e 500 (EMB HOSP)
----------	-----	--	-----	-----	-----	-----	--------------	--------	--

Handwritten signatures and initials at the bottom left of the page.

013002
Handwritten signature above the number.

013003

RF

080

azitromicina di-hidratada

“Medicamento genérico Lei nº 9787, de 1999”

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido revestido

500 mg

RF

RF

RF

RF

RF

JP

azitromicina di-hidratada

"Medicamento genérico Lei nº 9787, de 1999"

comprimido revestido

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Nome genérico:**

azitromicina di-hidratada

Forma farmacêutica e Apresentações:

Comprimido revestido de 500 mg em embalagem contendo 3 comprimidos.

Comprimido revestido de 500 mg em embalagem hospitalar contendo 300 comprimidos.

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 45 KG
VIA ORAL****Composição:**

Cada comprimido revestido contém 524,1 mg de azitromicina di-hidratada (equivalente a 500mg de azitromicina base)

Excipientes: celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica, povidona, álcool etílico, estearato de magnésio, talco, álcool polivinílico, dióxido de titânio e macrogol.

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

Azitromicina di-hidratada é indicada em infecções causadas por organismos suscetíveis, em infecções do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia, em infecções da pele e tecidos moles, em otite média aguda e infecções do trato respiratório superior incluindo sinusite e faringite/tonsilite. (Penicilina é o fármaco de escolha usual no tratamento de faringite devido a *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática. A azitromicina geralmente é efetiva na erradicação do estreptococo da orofaringe; porém dados que estabelecem a eficácia da azitromicina e a subsequente prevenção da febre reumática não estão disponíveis no momento).

Nas doenças sexualmente transmissíveis no homem e na mulher, azitromicina di-hidratada é indicado no tratamento de infecções genitais não complicadas devido a *Chlamydia trachomatis*. É também indicado no tratamento de cancro devido a *Haemophilus ducreyi*, e em infecções genitais não complicadas devido a *Neisseria gonorrhoeae* sem resistência múltipla. Infecções concomitantes com *Treponema pallidum* devem ser excluídas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Uso Pediátrico**

A partir da perspectiva de avaliar ensaios clínicos pediátricos, dados dos Dias 11-14 são fornecidos para orientação clínica. Avaliações dos dias 24-32 foram consideradas o desfecho do teste primário de cura.

Otite média aguda**Eficácia utilizando azitromicina por 5 dias (10mg/kg no Dia 1 seguido por 5 mg/kg nos Dias 2 - 5)1****Protocolo 01**

Em um estudo controlado, duplo-cego, de otite média aguda realizado nos Estados Unidos, a azitromicina (10 mg/kg no Dia 1, seguido por 5 mg/kg nos Dias 2-5) foi comparada a amoxicilina/clavulanato de potássio (4:1). Entre os 553 pacientes que foram avaliados quanto à eficácia clínica, a taxa de sucesso clínico no Dia 11 foi de 88% para azitromicina e de 88% para o agente controle. Entre os 521 pacientes avaliados na visita do Dia 30, a taxa de sucesso foi de 73% para azitromicina e de 71% para o agente controle.

Protocolo 02

Em um estudo clínico e microbiológico não comparativo realizado nos Estados Unidos, onde foram encontradas taxas significativas de produção de organismos beta-lactamase (35%), 131 pacientes foram avaliados para eficácia clínica. Na visita do dia 11, a taxa de sucesso clínico combinado (ou seja, cura e melhoria) na foi de 84% para azitromicina. Para os 122 pacientes que foram avaliados no dia 30 da visita, a taxa de sucesso clínico foi de 70% para azitromicina.

JP
JP
JP

As determinações microbiológicas foram feitas na visita pré-tratamento. A microbiologia não foi reavaliada em visitas posteriores. As seguintes taxas de sucesso clínico foram obtidas a partir do grupo avaliado:

Patógeno	Dia 11	Dia 30
	azitromicina	azitromicina
<i>S. pneumoniae</i>	61/74 (82%)	40/56 (71%)
<i>H. influenzae</i>	43/54 (80%)	30/47 (64%)
<i>M. catarrhalis</i>	28/35 (80%)	19/26 (73%)
<i>S. pyogenes</i>	11/11 (100%)	7/7 (100%)
Total	177/217 (82%)	97/137 (73%)

Protocolo 03

Em outro estudo clínico biológico, comparativo, controlado de otite média realizado nos Estados Unidos, de azitromicina (10 mg/kg no dia 1, seguindo por 5 mg/kg nos dias 2-5) comparado com amoxicilina/clavulanato potássio (4:1). Este estudo utilizou dois dos mesmos investigadores do Protocolo 02 (acima), e esses dois investigadores inscreveram 90% dos pacientes no Protocolo 03. Assim, o Protocolo 3 não foi considerado um estudo independente. Foram encontrados resultados significativos de produção de organismos beta-lactamase (20%). Noventa e dois pacientes foram avaliados para eficácia clínica e microbiológica. A taxa de sucesso clínico combinado (ou seja, cura e melhora) dos pacientes com baseline patogênica na visita do dia 11 foi de 88% para azitromicina versus 100% para o controle. Na visita do dia 30, a taxa de sucesso clínico foi de 82% para azitromicina versus 80% para o grupo de controle.

As determinações microbiológicas foram feitas na visita de pré-tratamento. A microbiologia não foi reavaliada em visitas posteriores. Nos dias de visita 11 e 30, as seguintes taxas de sucesso clínico foram obtidas a partir do grupo avaliado:

Patógeno	Dia 11		Dia 30	
	azitromicina	controle	azitromicina	controle
<i>S. pneumoniae</i>	25/29 (86%)	26/26 (100%)	22/28 (79%)	18/22 (82%)
<i>H. influenzae</i>	9/11 (82%)	9/9 (100%)	8/10 (80%)	6/8 (75%)
<i>M. catarrhalis</i>	7/7 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	2/3 (66%)
<i>S. pyogenes</i>	2/2 (100%)	5/5 (100%)	2/2 (100%)	4/4 (100%)
Total	43/49 (88%)	45/45 (100%)	37/45 (82%)	30/37 (81%)

Eficácia utilizando azitromicina por 3 dias (10 mg/kg/dia)²

Protocolo 04

Em um estudo duplo-cego, controlado e randomizado de otite média aguda em crianças de 6 meses a 12 anos, azitromicina (10 mg/kg por dia, durante 3 dias) foi comparada a amoxicilina/clavulanato de potássio (7:1) a cada 12 horas, por 10 dias. Cada criança recebeu medicação e placebo para a comparação. Entre os 366 pacientes avaliados, a taxa de eficácia clínica (por exemplo, cura e melhora) após 12 dias do tratamento, foi de 83% para azitromicina e 88% para o agente controle. Entre os 362 pacientes avaliados após 24-28 dias de tratamento, a taxa de sucesso clínico foi de 74% para azitromicina e 69% para o agente de controle.

Eficácia utilizando azitromicina 30 mg/kg administrada em dose única³

Protocolo 05

Em um estudo duplo-cego, controlado e randomizado foi performedo em nove centros clínicos. Pacientes pediátricos de 6 meses a 12 anos de idade receberam em tratamento 1:1 com azitromicina (fixado em 30 mg/kg como dose única no Dia 1) ou amoxicilina/clavulanato de potássio (7:1) dividido a cada 12 horas, por 10 dias. Cada criança recebeu medicação e placebo para a comparação.

A resposta clínica (cura, melhora, falha) foi avaliada ao final da terapia (Dia 12 - 16) e teste de cura (Dia 28-32). A segurança foi avaliada durante todo o andamento do estudo para todos os indivíduos. Para os 321 indivíduos que foram avaliados ao fim do tratamento, a taxa de sucesso clínico (cura e melhora) foi de 87% para azitromicina e 88% para o controle. Para os 305 indivíduos que foram avaliados no teste de cura, a taxa de sucesso clínico foi de 75% para ambos, azitromicina e controle.

Protocolo 06

Em um estudo clínico microbiológico não comparativo, 248 pacientes a partir dos 6 meses de idade até 12 meses com otite média aguda documentada, foram dosados com uma dose oral única de azitromicina (30 mg/kg no dia 1).

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

Para os 240 pacientes que foram avaliados para clínica modificada intenção de tratar (MITT), a taxa de sucesso clínico (ou seja, da cura e melhora) no dia 10 foi de 89% e para os 242 pacientes avaliados entre os dias 24 e 28, a taxa de sucesso clínico foi de 85%.

Erradicação bacteriológica presunível		
	Dia 10	Dias 24-28
<i>S. pneumoniae</i>	70/76 (92%)	67/76 (88%)
<i>H. influenzae</i>	30/42 (71%)	28/44 (64%)
<i>M. catarrhalis</i>	10/10 (100%)	10/10 (100%)
Total	110/128 (86%)	105/130 (81%)

Faringite/Tonsilite⁴

Em três estudos controlados, duplo-cegos, conduzidos nos Estados Unidos, a azitromicina (12 mg/kg, 1 vez ao dia, por 5 dias) foi comparada à penicilina V (250 mg, 3 vezes ao dia, por 10 dias) no tratamento de faringite associada ao Grupo A streptococci beta-hemolítico (GABHS – estreptococos beta-hemolíticos do grupo A – ou *S. pyogenes*). A azitromicina foi estatisticamente superior clinicamente e microbiologicamente à penicilina nos parâmetros clínico e microbiológico no Dia 14 e Dia 30, com o seguinte sucesso clínico (por ex. Cura e melhora) e taxas de eficácia bacteriológica (para a combinação de pacientes avaliada documentada na GABHS):

Três estudos americanos em faringite azitromicina vs penicilina V Resultados de Eficácia

	Dia 14	Dias 30
Erradicação bacteriológica:		
azitromicina	323/340 (95%)	255/330 (77%)
penicilina V	242/332 (73%)	206/325 (63%)
Sucesso clínico (cura com melhora):		
azitromicina	336/343 (98%)	310/330 (94%)
penicilina V	284/338 (84%)	241/325 (74%)

Aproximadamente 1% de *S. pyogenes* azitromicina-suscetíveis isolados foram resistentes à azitromicina no tratamento seguinte.

Uso Adulto

Exacerbação bacteriana aguda de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) 5

Em um estudo controlado, randomizado, duplo-cego de exacerbação bacteriana aguda de bronquite crônica, azitromicina (500 mg, 1 vez ao dia, por 3 dias) foi comparada à claritromicina (500 mg, 2 vezes ao dia, por 10 dias). O principal endpoint deste estudo foi a taxa de cura clínica do Dia 21-24. Entre os 304 pacientes analisados na Intenção de Tratar Modificada (In The Modified Intent To Treat Analysis) nas visitas do Dia 21-24, a taxa de cura clínica para 3 dias de azitromicina foi 85% (125/147) comparado a 82% (129/157) para 10 dias de claritromicina.

Os seguintes dados foram as taxas de cura clínica nas visitas dos Dias 21-24 dos pacientes avaliados bacteriologicamente por patógeno:

Patógeno	azitromicina (3 dias)	claritromicina (10 dias)
<i>S. pneumoniae</i>	29/32 (91%)	21/27 (78%)
<i>H. influenzae</i>	12/14 (86%)	14/16 (88%)
<i>M. catarrhalis</i>	11/12 (92%)	12/15 (80%)

Sinusite bacteriana aguda

Em um estudo clínico duplo cego controlado randomizado de sinusite bacteriana aguda, a azitromicina (500 mg uma vez ao dia por 3 dias) foi comparada com amoxicilina + clavulanato (500/ 125 mg três vezes ao dia por 10 dias). As avaliações das respostas clínicas foram realizadas nos dias 10 e 28. O primeiro endpoint deste estudo foi prospectivamente definido na taxa de cura clínica do dia 28. Para os 594 pacientes analisados na intenção modificada de tratamento na visita do dia 28, a taxa clínica de cura para os 3 dias de azitromicina foi de 71,5% (213/298) comparada com 71,5% (206/288) com uma confiança de 97,5% do intervalo de - 8,4 a 8,3, para 10 dias de amoxicilina/clavulanato.

Em um estudo clínico aberto não comparativo requerendo baseline punções de sinusite transantral, os seguintes resultados foram as taxas de sucesso clínico as visitas no dia 7 e no dia 28 para intenção de tratar pacientes administrando 500 mg de azitromicina uma vez por dia durante três dias para os seguintes patógenos:

Índice de sucesso clínico de azitromicina (500 mg por dia durante 3 dias)

Patógeno	Dia 7	Dia 28
<i>S. pneumoniae</i>	23/26 (88%)	21/25 (84%)
<i>H. influenzae</i>	28/32 (87%)	24/32 (75%)
<i>M. catarrhalis</i>	14/15 (93%)	13/15 (87%)

Tratamento de Doença Inflamatória Pélvica

Os resultados de um estudo aberto indicam que três esquemas terapêuticos (azitromicina versus azitromicina/metronidazol versus doxiciclina, metronidazol, cefoxitina e probenecida) foram comparáveis em termos de eficácia e segurança para o tratamento de mulheres com doença inflamatória pélvica aguda. Os dados originados desse estudo mostram um índice de sucesso clínico global (cura + melhora) maior ou igual a 97% em todos os grupos terapêuticos ao final do tratamento, com 96% ou mais dos patógenos erradicados. No acompanhamento, um número equivalente ou maior que 90% dos patógenos foram erradicados.

Referências

1. Azithromycin in the treatment of acute otitis media in children. A multicenter open-label trial employing amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) as a comparative agent;
2. Dunne MW, Latiolais T, Lewis B, Pistorius B, Bottenfield G, Moore WH, Garret A, Stewart TD, Aoki J, Spiegel C, Boettger D, Shemer A. Randomized, double-blind study of the clinical efficacy of 3 days of azithromycin compared with co-amoxiclav for the treatment of acute otitis media. *J. Antimicrob Chemother.* 2003 Sep; 52(3):469-72. Epub 2003 Jul 29;
3. A double-blind, double-dummy, multicenter, randomized trial of single-dose azithromycin versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children ages 6 months to 12 years;
4. Azithromycin in the Treatment of Streptococcal Pharyngitis in Children. a Multicenter Double-Blind Trial Employing Penicillin V (V-Cillin K) as a Comparative Agent
5. Swanson RN, Lainez-Ventosilla A, De Salvo MC, Dunne MW, Amsden GW. Once-daily azithromycin for 3 days compared with clarithromycin for 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis: a multicenter, Double-blind, randomized study. *Treat Respir Med.* 2005;4(1):31-9.
6. Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD. Efficacy and Safety of Azithromycin as Monotherapy or Combined with Metronidazole Compared with Two Standard Multidrug Regimens for the Treatment of Acute Pelvic. *J Int Med Res* 2003; 31: 45-54.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades Farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: macrolídeos, código ATC J01FA

Modo de ação

A azitromicina é o primeiro antibiótico da subclasse dos macrolídeos, conhecida como azalídeos, e é quimicamente diferente da eritromicina. É obtida através da inserção de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina A. O nome químico da azitromicina é 9-deoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. O peso molecular é 749,0. A azitromicina liga-se ao 23S rRNA da subunidade ribossômica 50S. Desta forma, bloqueia a síntese proteica pela inibição do passo de transpeptidação/translocação da síntese proteica e pela inibição da montagem da subunidade ribossômica 50S.

Eletrofisiologia cardíaca:

O prolongamento do intervalo QTc foi estudado em um ensaio paralelo, controlado por placebo e randomizado em 116 indivíduos saudáveis, que receberam cloroquina (1000 mg) isoladamente ou em combinação com azitromicina (500mg, 1000 mg e 1500 mg uma vez ao dia). A coadministração da azitromicina aumentou o intervalo QTc de maneira dependente da dose e da concentração. Em comparação à cloroquina isoladamente, as médias máximas (95% de limite superior de confiança) do aumento de QTcF foram 5 (10) ms, 7 (12) e 9 (14) ms com coadministração de azitromicina 500 mg, 1000 mg e 1500 mg, respectivamente.

Mecanismo de resistência:

Os dois mecanismos de resistência aos macrolídeos encontrados mais frequentemente, incluindo a azitromicina, são modificação de alvo (na maioria das vezes por metilação do 23S rRNA) e de efluxo ativo. A ocorrência destes mecanismos de resistência varia de espécie para espécie e, dentro de uma espécie, a frequência de resistência varia conforme a localização geográfica.

A modificação ribossômica mais importante que determina a ligação reduzida dos macrolídeos é pós-transcricional (N6)-dimetilação de adenina no nucleotídeo A2058 (sistema de numeração *Escherichia coli*) do 23S rRNA pelas metilases codificadas pelos genes *erm* (eritromicina ribossomo metilase).

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner of the page.

Frequentemente, as modificações ribossômicas determinam a resistência cruzada (fenótipo MLS^B) para outras classes de antibióticos, cujos locais de ligação ribossômica se sobrepõem à dos macrolídeos: as lincosamidas (incluindo a clindamicina), e as estreptograminas B (que incluem, por exemplo, o componente quinupristina de quinupristina / dalfopristina).

Diversos genes *erm* estão presentes em diferentes espécies bacterianas, em particular, nos estreptococos e estafilococos. A susceptibilidade aos macrolídeos também pode ser afetada por alterações mutacionais encontradas menos frequentemente nos nucleotídeos A2058 e A2059, e em algumas outras posições de 23S rRNA, ou nas grandes subunidades ribossômicas das proteínas L4 e L22.

As bombas de efluxo ocorrem em diversas espécies, incluindo as bactérias Gram-negativas, tais como *Haemophilus influenzae* (onde podem determinar a concentração inibitória mínima [CIMs] intrinsecamente mais elevada) e os estafilococos. Nos estreptococos e enterococos, uma bomba de efluxo que reconhece membros 14 - e 15- macrolídeos (que incluem, respectivamente, a eritromicina e azitromicina) é codificada por genes *mef(A)*.

Metodologia para a determinação da susceptibilidade *in vitro* de bactérias à azitromicina

Os testes de susceptibilidade devem ser realizados utilizando métodos laboratoriais padronizados, tais como aqueles descritos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Estes incluem os métodos de diluição (determinação CIM) e métodos de susceptibilidade de disco. Ambos, o CLSI e o Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST) fornecem critérios interpretativos para estes métodos.

Com base numa série de estudos, recomenda-se que a atividade *in vitro* da azitromicina seja testada no ar ambiente, para garantir um pH fisiológico do meio de crescimento. As tensões elevadas de CO₂, muitas vezes usadas para estreptococos e anaeróbios, e, ocasionalmente, para outras espécies, resultam em uma redução do pH do meio. Isto tem um efeito adverso maior sobre a potência aparente da azitromicina do que sobre a de outros macrolídeos.

Os valores limite de susceptibilidade CLSI, com base na microdiluição em caldo ou testes de diluição em Agar, com incubação no ar ambiente, se encontram na tabela abaixo.

Critérios interpretativos CLSI de susceptibilidade de diluição

Organismo	Microdiluição em caldo CIM (mg/L)		
	Suscetível	Intermediário	Resistente
Espécies <i>Haemophilus</i>	≤ 4	-	^b
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 2	-	^b
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
Estreptococos ^a	≤ 1,5	1	≥ 2

^a Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β-hemolíticos e estreptococos viridans.

^b A ausência atual de dados sobre cepas resistentes impede a definição de qualquer categoria diferente dos suscetíveis. Se as cepas alcançam resultados MIC diferentes de suscetível, devem ser enviadas a um laboratório de referência para testes adicionais.

Incubação no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; CIM = Concentração inibitória mínima.

Fonte: CLSI, 2012; CLSI, 2010

A susceptibilidade também pode ser determinada pelo método de difusão em disco, medindo os diâmetros da zona de inibição após incubação no ar ambiente. Os discos de susceptibilidade contêm 15 µg de azitromicina. Os critérios de interpretação para as zonas de inibição, estabelecidos pelo CLSI com base em sua correlação com as categorias de susceptibilidade MIC, estão listados na tabela abaixo.

ff
ff
ff

J.

Crêterios de interpreta o CLSI da zona do disco:

Organismo	Diâmetro da zona de inibi�o do disco (mm)		
	Suscetível	Intermediário	Resistente
Espécies <i>Haemophilus</i>	≥ 12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥ 26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥ 20	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 18	14 - 17	≤ 13
Estreptococos ^a	≥ 18	14 - 17	≤ 13

^a Inclui *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos β -hemolítico e estreptococos viridans.

Incuba o no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; mm = milímetros.

Fonte: CLSI, 2012, CLSI, 2010

A validade de ambos os métodos de teste de dilui o e difusão de disco deve ser verificada usando cepas de controle de qualidade (CQ), como indicado pelo CLSI. Os limites aceitáveis para o teste de azitromicina contra esses organismos estão listados na tabela abaixo.

Faixas de controle de qualidade para os testes de susceptibilidade da azitromicina (CLSI)

Microdilui�o em caldo CIM	
Organismo	Faixa de controle de qualidade (azitromicina mg/L)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1 - 4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,5 - 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06 - 0,25
Diâmetro da zona de inibi�o do disco (disco de 15 μ g)	
Organismo	Faixa de controle de qualidade (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13 - 21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21 - 26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19 - 25

Incuba o no ar ambiente.

CLSI = *Clinical and Laboratory Standards Institute*; CIM= Concentra o inibitória mínima;

mm = milímetros.

Fonte: CLSI, 2012

O Comitê Europeu em Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana (EUCAST) também tem valores limite de susceptibilidade estabelecidos para azitromicina, com base na determina o do CIM. Os cr terios de susceptibilidade EUCAST estão listados na tabela abaixo.

Valores limite de susceptibilidade EUCAST para a azitromicina

	CIM (mg/L)	
	Suscetíveis	Resistentes
Espécies de <i>Staphylococcus</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
Estreptococos β -hemolítico ^a	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12$	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$

^a Inclui os Grupos A, B, C, G.

EUCAST = Comitê Europeu para Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana; CIM= Concentra o inibitória mínima.

Fonte: site EUCAST.

EUCAST Clínica Breakpoint Tabela v 2.0, válido 2012-01 -01

www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_table_v_2.0_120221.pdf

J.


Espectro antibacteriano

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com tempo para espécies selecionadas e informações locais sobre a resistência são desejáveis, particularmente no tratamento de infecções graves. Se necessário o especialista deve ser avisado quando a prevalência local de resistência é tão grande que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecções é questionável.

A azitromicina demonstra resistência cruzada com isolados gram-positivos resistentes à eritromicina. Como anteriormente discutido, algumas modificações ribossômicas determinam a resistência cruzada com outras classes de antibióticos cujos locais de ligação ribossômica se sobrepõem à dos macrolídeos: as lincosamidas (Incluindo a clindamicina), e estreptogramina B (que incluem, por exemplo, o componente quinupristina de quinupristina / dalfopristina). Foi observada a diminuição da susceptibilidade do macrolídeo ao longo do tempo, em particular para *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, e também foi observado em estreptococos viridans e em *Streptococcus agalactiae*.

Os organismos que comumente são sensíveis à azitromicina incluem:

Bactérias aeróbicas e facultativas gram-positivas (isolados sensíveis à eritromicina): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae**, *S. pneumoniae** e *Streptococcus pyogenes**, outros estreptococos β -hemolíticos (Grupos C, F, G), e estreptococos viridans. Isolados resistentes aos macrolídeos são encontrados com relativa frequência entre as bactérias aeróbicas e facultativas gram-positivas, em particular entre *S. aureus* resistente à metilina (MRSA) e *S. pneumoniae* resistente à penicilina (PRSP).

Bactérias aeróbicas e facultativas gram-negativas: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi**, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae** *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis**, e *Neisseria gonorrhoeae**. As *Pseudomonas spp.* e a maioria das *Enterobacteriaceae* são inerentemente resistentes à azitromicina, embora a azitromicina tenha sido utilizada para tratar infecções por *Salmonella enterica*.

Anaeróbios: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* e *Prevotella bivia*.

Outras espécies bacterianas: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae**, *Mycoplasma pneumoniae**, *Treponema pallidum* e *Ureaplasma urealyticum*.

Patógenos oportunistas associados com infecção pelo HIV: MAC*, e os microorganismos eucarióticos *Pneumocystis jirovecii* e *Toxoplasma gondii*. * A eficácia da azitromicina contra as espécies indicadas tem sido demonstrada em estudos clínicos.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral em humanos, a azitromicina é amplamente distribuída pelo corpo; a biodisponibilidade é de aproximadamente 37%. A azitromicina administrada sob a forma de cápsulas após uma refeição substancial tem a biodisponibilidade reduzida no mínimo em 50%. O tempo necessário para alcançar os picos de concentração plasmática é de 2 a 3 horas.

Distribuição

Em estudos animais, foram observadas altas concentrações de azitromicina nos fagócitos. Em modelos experimentais, maiores concentrações de azitromicina são liberadas durante a fagocitose ativa do que pelos fagócitos não estimulados. Em modelos animais, isto resulta em altas concentrações de azitromicina sendo liberadas para os locais de infecção.

Os estudos de farmacocinética em humanos demonstraram níveis acentuadamente maiores de azitromicina nos tecidos do que no plasma (até 50 vezes a concentração máxima observada no plasma), indicando que o fármaco se liga fortemente aos tecidos. A concentração nos tecidos-alvo, assim como pulmões, amígdalas e próstata excede a CIM_{90} para a maioria dos patógenos após dose única de 500 mg.

Após administração oral de doses diárias de 600 mg de azitromicina a $C_{máx}$ foi de 0,33 $\mu\text{g/mL}$ e 0,55 $\mu\text{g/mL}$ nos dias 1 e 22, respectivamente. O pico médio de concentração observado em leucócitos, no maior local de disseminação da *Mycobacterium avium-intracellulare*, foi de 252 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 49\%$) e acima de 146 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 33\%$) em 24 horas no estado de equilíbrio.

Eliminação

A meia-vida plasmática de eliminação terminal reflete bem a meia-vida de depleção tecidual de 2 a 4 dias. A excreção biliar constitui a principal via de eliminação da azitromicina como fármaco inalterado após a administração oral. Concentrações muito altas de azitromicina inalterada foram encontradas na bile de seres humanos, juntamente com 10 metabólitos formados por N- e O-desmetilação, hidroxilação dos anéis de desosamina e aglicona e clivagem do conjugado de cladinose. A comparação das análises cromatográficas (HPLC) e microbiológicas nos tecidos sugere que os metabólitos não participam da atividade microbiológica da azitromicina.

Farmacocinética em Pacientes do Grupo de Risco

Idosos

Em voluntários idosos (> 65 anos) foi observado um leve aumento nos valores da área sob a curva (AUC) após um regime de 5 dias quando comparado ao de voluntários jovens (< 40 anos), mas este aumento não foi considerado clinicamente significativo, sendo que neste caso o ajuste de dose não é recomendado.

Insuficiência Renal

A farmacocinética da azitromicina em indivíduos com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular 10 – 80 mL/min) não foi afetada quando administrada em dose única de 1 g de azitromicina de liberação imediata. Diferenças estatisticamente significativas na AUC₀₋₁₂₀ (8,8 µg.h/mL vs 11,7 µg.h/mL), C_{máx} (1,0 µg/mL vs 1,6 µg/mL) e *clearance* renal (2,3 mL/min/kg vs 0,2 mL/min/kg) foram observadas entre o grupo com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min) e o grupo com função renal normal.

Insuficiência Hepática

Em pacientes com insuficiência hepática de grau leve (classe A) a moderado (classe B), não há evidência de uma alteração acentuada na farmacocinética sérica da azitromicina quando comparada a pacientes com a função hepática normal. Nestes pacientes o *clearance* de azitromicina na urina parece estar aumentado, possivelmente para compensar o *clearance* hepático reduzido.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Foi observada fosfolipidose (acúmulo intracelular de fosfolípidos) em vários tecidos (por ex. olhos, gânglios da raiz dorsal, fígado, bexiga, rins, baço e/ou pâncreas) de ratos, camundongos e cachorros após doses múltiplas de azitromicina. A fosfolipidose foi observada em um grau similar nos tecidos de ratos e cachorros neonatos. Foi demonstrado que o efeito é reversível após descontinuação do tratamento com azitromicina. A significância da descoberta para animais e para humanos não é conhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

azitromicina di-hidratada é contraindicado a indivíduos com hipersensibilidade à azitromicina, eritromicina, a qualquer antibiótico macrolídeo, cetolídeo ou a qualquer componente da fórmula listado no item I. Identificação do Medicamento – Composição.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Assim como ocorre com a eritromicina e outros macrolídeos, foram relatadas reações alérgicas graves incluindo angioedema e anafilaxia (raramente fatal), e reações dermatológicas incluindo Síndrome de *Stevens Johnson* (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (raramente fatal) e reações adversas a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS - *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Algumas destas reações observadas com o uso da azitromicina resultaram em sintomas recorrentes e necessitaram de um período maior de observação e tratamento.

Se ocorrer alguma reação alérgica, o uso do medicamento deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento adequado. Os médicos devem estar cientes que os sintomas alérgicos podem reaparecer quando o tratamento sintomático é descontinuado.

Hepatotoxicidade

Uma vez que a principal via de eliminação da azitromicina é o fígado, a azitromicina deve ser utilizado com cautela em pacientes com disfunção hepática significativa.

Foram relatadas alteração da função hepática, hepatite, icterícia colestática, necrose hepática e insuficiência hepática, algumas das quais resultaram em morte. A azitromicina deve ser descontinuada imediatamente se ocorrerem sinais e sintomas de hepatite.

Estenose hipertrófica pilórica infantil

Estenose pilórica hipertrófica infantil vem sendo relada após o uso de azitromicina em neonatos (tratamento em até 42 dias de vida). Parentes e cuidadores devem ser informados para entrar em contato com o médico caso ocorra vômito ou irritabilidade decorrente da alimentação.

Derivados de ergotamina

Em pacientes recebendo derivados do ergot, o ergotismo tem sido acelerado pela coadministração de alguns antibióticos macrolídeos. Não há dados a respeito da possibilidade de interação entre ergô e azitromicina. Entretanto, devido à possibilidade teórica de ergotismo, azitromicina di-hidratada e derivados do ergô não devem ser coadministrados.

Superinfecção

Assim como com qualquer preparação de antibiótico, é recomendável a constante observação dos sinais de crescimento de organismos não suscetíveis, incluindo fungos.

Diarreia associada a *Clostridium Difficile*

Foi relatada diarreia associada à *Clostridium difficile* com a maioria dos agentes antibacterianos, incluindo azitromicina, que pode variar de diarreia leve a colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon permitindo o crescimento de *C difficile*.

A *C. difficile* produz toxinas A e B que contribuem para o desenvolvimento de diarreia associada. Hipertoxinas produzidas por cepas de *C. difficile* causaram aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias a tratamento antimicrobiano e podem necessitar de colectomia. A diarreia associada a *C. difficile* deve ser considerada em todos os pacientes que apresentem diarreia seguida do uso de antibióticos.

Houve relatos de diarreia associada a *C. difficile* até 2 meses após a administração de agentes antibacterianos, assim é necessária uma história médica cuidadosa. Nestes casos é necessário cuidado médico.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min) foi observado um aumento de 33% na exposição sistêmica à azitromicina (vide item 3. Características Farmacológicas).

Prolongamento do Intervalo QT

Repolarização cardíaca e intervalo QT prolongados, levando a risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca e *Torsades de Pointes* foram observados nos tratamentos com macrolídeos incluindo azitromicina, (vide item 9. Reações Adversas), O médico deverá considerar o risco de prolongamento do intervalo QT, que pode ser fatal, ao pesar os riscos e benefícios de azitromicina para grupos de risco, incluindo:

- Pacientes com prolongamento do intervalo QT documentado ou congênito;
- Pacientes atualmente recebendo tratamento com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, tais como antiarrítmicos das classes IA e III, agentes antipsicóticos, antidepressivos e fluoroquinolonas;
- Pacientes com distúrbios eletrolíticos, principalmente em casos de hipocalcemia e hipomagnesemia;
- Pacientes com bradicardia, arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca clinicamente relevante;
- Pacientes idosos: pacientes idosos podem ser mais suscetíveis aos efeitos droga-associados no intervalo QT.

Miastenia gravis

Exacerbações dos sintomas de miastenia gravis foram relatadas em pacientes em tratamento com azitromicina.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Não há evidências de que azitromicina di-hidratada possa afetar a habilidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

Uso Durante a Gravidez e Lactação

Gravidez

Estudos reprodutivos em animais foram realizados com doses até a concentração moderadamente tóxica para a mãe. Nestes estudos não foram encontradas evidências de danos ao feto devido à azitromicina. No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Como os estudos de reprodução em animais não podem sempre prever a resposta humana, azitromicina di-hidratada só deve ser usado durante a gravidez se houver clara necessidade.

Lactação

Foi relatado que a azitromicina pode ser secretada no leite materno, mas não existem estudos clínicos adequados e bem controlados em mulheres que estão amamentando que caracterizam a farmacocinética da excreção da azitromicina no leite materno.

Fertilidade

Em estudos de fertilidade realizados em ratos, foram observados redução das taxas de gravidez após a administração de azitromicina. A relevância desta descoberta para os seres humanos é desconhecida.

Azitromicina di-hidratada é um medicamento classificado na categoria B de risco na gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião- dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

antiácidos: um estudo de farmacocinética avaliou os efeitos da administração simultânea de antiácidos e azitromicina, não sendo observado qualquer efeito na biodisponibilidade total; embora o pico de concentração plasmática fosse reduzido em aproximadamente 24%. Em pacientes que estejam recebendo azitromicina e antiácidos, os mesmos não devem ser administrados simultaneamente.

cetirizina: em voluntários sadios, a coadministração de azitromicina em um regime de 5 dias com 20 mg de cetirizina no estado de equilíbrio não resultou em interação farmacocinética nem em alterações significativas no intervalo QT.

didanosina (dideoxinosina): a coadministração de 1200 mg/dia de azitromicina com 400 mg/dia de didanosina em 6 indivíduos HIV-positivos parece não ter afetado a farmacocinética do estado de equilíbrio da didanosina, quando esta foi comparada ao placebo.

digoxina: Tem sido relatado que a administração concomitante de antibióticos macrolídeos incluindo azitromicina com substratos de P-glicoproteína, tais como digoxina, resultam em um aumento dos níveis séricos do substrato P-glicoproteína. Portanto, se a azitromicina e substratos P-gp, como digoxina, são administrados concomitantemente, deve ser considerada a possibilidade de elevadas concentrações de digoxina no soro. São necessárias a monitoração clínica dos níveis de digoxina no soro durante o tratamento com azitromicina e após a sua descontinuação.

ergô: Existe uma possibilidade teórica de interação entre azitromicina e derivados do ergo (vide item 5. Advertências Precauções).

zidovudina: doses únicas de 1000 mg e doses múltiplas de 1200 mg ou 600 mg de azitromicina tiveram um pequeno efeito na farmacocinética plasmática ou na excreção urinária da zidovudina ou de seu metabólito glicuronídeo. Entretanto, a administração de azitromicina aumentou as concentrações do metabólito clinicamente ativo, a zidovudina fosforilada, nas células mononucleares do sangue periférico. O significado clínico deste resultado ainda não foi elucidado, porém pode beneficiar os pacientes.

A azitromicina não interage significativamente com o sistema do citocromo P450 hepático. Acredita-se que não há participação da azitromicina nas interações farmacocinéticas medicamentosas como observado com a eritromicina e outros macrolídeos. A indução ou inativação do citocromo P450 hepático via complexo citocromo-metabólito não ocorre com a azitromicina.

Foram conduzidos estudos farmacocinéticos entre a azitromicina e os seguintes fármacos conhecidos por participarem significativamente no metabolismo mediado pelo citocromo P450:

atorvastatina: a coadministração de atorvastatina (10 mg diários) e azitromicina (500 mg diários) não alterou as concentrações plasmáticas da atorvastatina (baseado em testes de inibição de HMG-CoA redutase). No entanto, em experiência pós-comercialização tem sido relatados casos de rabdomiólise em pacientes recebendo azitromicina com estatinas.

carbamazepina: em um estudo de interação farmacocinética em voluntários sadios, não foram observados efeitos significativos nos níveis plasmáticos da carbamazepina ou de seus metabólitos ativos em pacientes que receberam azitromicina concomitantemente.

cimetidina: foi realizado um estudo de farmacocinética para avaliar os efeitos de dose única de cimetidina administrada duas horas antes da azitromicina, neste estudo não foram observadas quaisquer alterações na farmacocinética da azitromicina.

anticoagulantes orais do tipo cumarínicos: em um estudo de interação farmacocinética, a azitromicina não alterou o efeito anticoagulante de uma dose única de 15 mg de varfarina, quando administrada a voluntários sadios. No período pós-comercialização foram recebidos relatos de potencialização da anticoagulação, subsequente à coadministração de azitromicina e anticoagulantes orais do tipo cumarínicos. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, deve-se levar em consideração a frequência com que é realizada a monitoração do tempo de protrombina quando a azitromicina é utilizada em pacientes recebendo anticoagulantes orais do tipo cumarínicos.

ciclosporina: em um estudo de farmacocinética com voluntários sadios que receberam doses orais de 500 mg/dia de azitromicina, por 3 dias e, então dose única oral de de 10 mg/kg de ciclosporina, a $C_{máx}$ resultante de ciclosporina e a AUC₀₋₅ foram considerados significativamente elevados.

Consequentemente, deve-se ter cuidado antes de considerar o uso concomitante destes fármacos. Se for necessária a coadministração, os níveis de ciclosporina devem ser monitorados e a dose deve ser ajustada adequadamente.

efavirenz: a coadministração de uma dose única de 600 mg de azitromicina e 400 mg diários de efavirenz durante 7 dias não resultou em interações farmacocinéticas clinicamente significativas.

fluconazol: a coadministração de uma dose única de 1200 mg de azitromicina não alterou a farmacocinética de uma dose única de 800 mg de fluconazol. A exposição total e a meia-vida da azitromicina não foram alteradas pela coadministração de fluconazol, porém foi observada uma diminuição clinicamente insignificante na $C_{máx}$ (18%) da azitromicina.

indinavir: a coadministração de uma dose única de 1200 mg de azitromicina não produziu efeito clinicamente significativo na farmacocinética do indinavir quando administrado em doses de 800 mg, 3 vezes ao dia, durante 5 dias. Nenhum ajuste de dose é necessário quando a azitromicina for coadministrada com indinavir.

metilprednisolona: em um estudo de interação farmacocinética em voluntários sadios, a azitromicina não produziu efeito significativo na farmacocinética da metilprednisolona.

midazolam: em voluntários sadios, a coadministração de azitromicina 500 mg/dia por 3 dias não causou alterações clinicamente significativas na farmacocinética e na farmacodinâmica de uma dose única de 15 mg de midazolam.

nelfinavir: a coadministração de azitromicina (1200 mg) e nelfinavir no estado de equilíbrio (750 mg, a cada 3 vezes ao dia) resultou num aumento da concentração de azitromicina. Nenhum evento adverso clinicamente significativo foi observado e nenhum ajuste de dose é necessário.

rifabutina: a coadministração da azitromicina com a rifabutina não afetou as concentrações séricas dos fármacos.

Foi observada neutropenia em indivíduos tratados com azitromicina e rifabutina concomitantemente.

Embora a neutropenia tenha sido relacionada ao uso da rifabutina, uma relação causal não foi estabelecida para o uso da combinação da rifabutina com a azitromicina (vide item 9. Reações Adversas).

sildenafil: em voluntários masculinos normais e sadios não houve evidência de efeito da azitromicina (500 mg diários por 3 dias) na AUC e na C_{máx} da sildenafil ou do seu principal metabólito circulante.

terfenadina: estudos farmacocinéticos não demonstraram evidência de interação entre a azitromicina e a terfenadina. Foram relatados raros casos em que a possibilidade dessa interação não poderia ser totalmente excluída; contudo, não existem evidências consistentes de que tal interação tenha ocorrido.

teofilina: não há evidência de interação farmacocinética clinicamente significativa quando a azitromicina e a teofilina são coadministradas em voluntários sadios.

triazolam: em 14 voluntários sadios, a coadministração de azitromicina 500 mg no dia 1 e 250 mg no dia 2 com 0,125 mg de triazolam no dia 2, não produziu efeito significativo em qualquer variável farmacocinética do triazolam comparada ao triazolam e placebo.

trimetoprima/sulfametoxazol: a coadministração de trimetoprima e sulfametoxazol (160 mg/800 mg) durante 7 dias com 1200 mg de azitromicina administrada no 7º dia de tratamento não produziu efeito significante nos picos de concentrações, na exposição total ou excreção urinária tanto de trimetoprima quanto de sulfametoxazol no 7º dia de tratamento. As concentrações séricas de azitromicina foram similares àquelas observadas em outros estudos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 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 e sua embalagem original.

Aspecto físico

Comprimido revestido oblongo, de cor branca, isento de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O azitromicina di-hidratada deve ser administrado em dose única diária. O período de doseamento em relação à infecção é dado abaixo. Os comprimidos de azitromicina di-hidratada podem ser tomados com ou sem alimentos.

Uso em Adultos

Para o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis causadas por *Chlamydia trachomatis*,

Haemophilus ducreyi ou *Neisseria gonorrhoeae* suscetível, a dose é de 1000 mg em dose oral única.

Para todas as outras indicações nas quais é utilizada a formulação oral, uma dose total de 1500 mg deve ser administrada em doses diárias de 500 mg, durante 3 dias. Como alternativa, a mesma dose total pode ser administrada durante 5 dias, em dose única de 500 mg no primeiro dia e 250 mg, 1 vez ao dia, do segundo ao quinto dia.

Uso em Crianças

A dose máxima total recomendada para qualquer tratamento em crianças é de 1500 mg.

Em geral, a dose total em crianças é de 30 mg/kg. No tratamento para faringite estreptocócica pediátrica deveria ser administrada sob diferentes esquemas posológicos (vide a seguir).

A dose total de 30 mg/kg deve ser administrada em dose única diária de 10 mg/kg, durante 3 dias, ou a mesma dose total pode ser administrada durante 5 dias, em dose única de 10 mg/kg no primeiro dia e 5 mg/kg, 1 vez ao dia, do segundo ao quinto dia.

Uma alternativa para o tratamento de crianças com otite média aguda é dose única de 30 mg/kg.

Para o tratamento da faringite estreptocócica em crianças: foi demonstrada a eficácia da azitromicina administrada em dose única diária de 10 mg/kg ou 20 mg/kg por 3 dias; entretanto não se deve exceder a dose diária de 500 mg. Em estudos clínicos comparativos, utilizando esses dois regimes de doses, foi observada uma eficácia clínica similar. Porém, a erradicação bacteriológica foi maior e mais evidente com a dose de 20 mg/kg/dia. Entretanto, a penicilina é geralmente o fármaco escolhido para o tratamento da faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática. Azitromicina di-hidratada comprimidos revestidos deve ser administrado somente em crianças pesando mais que 45 kg.

Uso em Pacientes Idosos

A mesma dose utilizada em pacientes adultos pode ser utilizada em pacientes idosos. Pacientes idosos podem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento de arritmias *Torsades de Pointes* do que pacientes mais jovens (vide item 5. Advertências e Precauções).

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular 10 – 80 mL/min). No caso de insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min) azitromicina di-hidratada deve ser administrado com cautela (vide item 5. Advertências e Precauções 3. Características Farmacológicas).

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

As mesmas doses que são administradas a pacientes com a função hepática normal podem ser utilizadas em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide item 5. Advertências e Precauções).

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar azitromicina di-hidratada no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Azitromicina di-hidratada é bem tolerado, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais.

Em estudos clínicos foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis:

Distúrbios do Sistema Sanguíneo e Linfático: episódios transitórios de uma leve redução na contagem de neutrófilos foram ocasionalmente observados nos estudos clínicos.

Distúrbios do Ouvido e Labirinto: disfunções auditivas, incluindo perda de audição, surdez e/ou tinido, foram relatados por pacientes recebendo azitromicina. Muitos desses eventos foram associados ao uso prolongado de altas doses em estudos clínicos. Nos casos em que informações de acompanhamento estavam disponíveis, foi observado que a maioria desses eventos foi reversível.

Distúrbios Gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia, fezes amolecidas, desconforto abdominal (dor/cólica) e flatulência.

Distúrbio Hepatobiliar: disfunção hepática.

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo: reações alérgicas incluindo *rash* e angioedema.

Em experiência pós-comercialização, foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis:

Infecções e Infestações: monilíase e vaginite.

Distúrbios Sanguíneos e do Sistema Linfático: trombocitopenia.

Distúrbio do Sistema Imunológico: anafilaxia (raramente fatal) (vide item 5. Advertências e Precauções).

Distúrbio do Metabolismo e Nutrição: anorexia.

Distúrbios Psiquiátricos: reação agressiva, nervosismo, agitação e ansiedade.

Distúrbios do Sistema Nervoso: tontura, convulsões, cefaleia, hiperatividade, hipostesia, parestesia, sonolência e desmaio. Casos raros de distúrbio de paladar/olfato e/ou perda foram relatados.

Distúrbios do Ouvido e Labirinto: surdez, zumbido, alterações na audição, vertigem.

Distúrbios Cardíacos: palpitações e arritmias incluindo taquicardia ventricular foram relatadas. Há relatos raros de prolongamento QT e *Torsades de Pointes*. (vide item 5. Advertências e Precauções).

Distúrbio Vascular: hipotensão.

Distúrbios Gastrointestinais: vômito/diarreia (raramente resultando em desidratação), dispepsia, constipação, colite pseudomembranosa, pancreatite e raros relatos de descoloração da língua.

Distúrbios Hepatobiliares: hepatite e icterícia colestática foram relatadas, assim como casos raros de necrose hepática e insuficiência hepática, a qual resultou em morte (vide item 5. Advertências e Precauções).

Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo: reações alérgicas incluindo prurido, *rash*, fotossensibilidade, edema, urticária e angioedema. Foram relatados raros casos de reações dermatológicas graves, incluindo eritema multiforme, síndrome de *Stevens Johnson* (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e reações adversas a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS - *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

Distúrbio Músculoesquelético e Tecido Conjuntivo: artralgia.

Distúrbios Renais e Urinário: nefrite intersticial e disfunção renal aguda.

Distúrbios Gerais: astenia, cansaço, mal-estar.

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

10. SUPERDOSE

Os eventos adversos observados com doses superiores às recomendadas foram similares aos eventos observados com as doses recomendadas. Na ocorrência de superdose, são indicadas medidas gerais de suporte e sintomáticas, conforme a necessidade.

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

III - DIZERES LEGAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS nº 1.0917.0097

Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior CRF-MG 10.681

Registrado por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Rua Otacílio Esteves da Silva, 40 - Granjas Betânia

CEP 36.047-400 - Juiz de Fora - MG

CNPJ 17.875.154/0001-20 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Rua Fernando Lamarca, 255 - Distrito Industrial

CEP: 36.092-030 - Juiz de Fora - MG

CNPJ: 17.875.154/0003-91 - Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087

www.medquimica.com

sac@lupin.com



Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0596287/15-1	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/07/2015	06/07/2015	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.
1223755/16-8	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/02/2016	02/02/2016	II - INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE: 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas
1312813/16-2	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/02/2016	29/02/2016	III – DIZERES LEGAIS
Versão atual	(10452) Medicamento Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2016	13/09/2016	II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? II - INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE: - Advertências E Precauções III – DIZERES LEGAIS

087

PENKARON[®]

Blau Farmacêutica S.A.
Pó injetável
400.000 UI

MODELO DE BULA PROFISSIONAIS DE SAÚDE RDC 47/09**Penkaron®**
benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica**APRESENTAÇÕES**

Pó injetável contendo 300.000 UI de benzilpenicilina procaína e 100.000 UI de benzilpenicilina potássica. Embalagem com 50 ou 100 frascos-ampola + 50 ou 100 ampolas de diluente. Embalagem com 100 frascos-ampola sem diluente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAMUSCULAR**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

benzilpenicilina procaína	300.000 UI
benzilpenicilina potássica	100.000 UI

Cada ampola de diluente contém:

água para injetáveis	2 mL
----------------------------	------

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**INDICAÇÕES**

O produto é indicado no tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis à benzilpenicilina. A terapia deverá ser orientada por estudos bacteriológicos (incluindo testes de sensibilidade) e pela resposta clínica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A benzilpenicilina (penicilina G) é um antibiótico bactericida do grupo dos beta-lactâmicos. Desempenha elevada atividade "in vitro" contra estafilococos (exceto as cepas produtoras de betalactamase), estreptococos (grupo A,C,G,H,L e M) e pneumococos. Outros microrganismos sensíveis à benzilpenicilina são: *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diptheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridia*, *Actinomyces bovis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Listeria monocytogenes* e *Leptospira*.

O *Treponema pallidum* é extremamente sensível à ação bactericida da benzilpenicilina.

A benzilpenicilina potássica (penicilina G potássica) é rapidamente absorvida após a injeção intramuscular, assegurando elevados níveis séricos durante as primeiras horas. A benzilpenicilina procaína (penicilina G procaína) é um composto equimolar de procaína e benzilpenicilina; após a administração intramuscular, a benzilpenicilina é liberada lentamente do local de injeção, produzindo níveis séricos estáveis por 4 horas, que decrescem lentamente por um período de 15 a 20 horas.

A benzilpenicilina distribui-se amplamente pelos vários tecidos e fluidos do organismo com exceção do líquido, cérebro e olhos. Sua excreção é renal; cerca de 60 a 90% de uma dose parenteral são excretados na urina em 24 a 36 horas.

CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade às penicilinas ou cefalosporinas e à procaína.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em infecções estreptocócicas, o tratamento deverá ser suficiente para eliminar os microrganismos (mínimo de 10 dias), caso contrário às sequelas da doença estreptocócica poderão surgir. Deve-se realizar culturas ao término do tratamento para detectar se os estreptococos foram totalmente eradicados. Em tratamentos prolongados com penicilinas, particularmente quando são utilizados regimes de altas doses, recomenda-se avaliações periódicas da função renal e hematopoiética.

O uso de antibióticos poderá resultar em proliferação de microrganismos resistentes. Constante observação do paciente é essencial. Se aparecerem novas infecções por bactérias ou fungos durante a terapia, deve-se tomar medidas apropriadas.

Reações de hipersensibilidade sérias e ocasionalmente fatais têm sido relatadas em pacientes sob tratamento com as penicilinas. Os indivíduos com história de asma ou hipersensibilidade a múltiplos alérgenos são mais suscetíveis a estas reações.

Tem sido descrita a hipersensibilidade às penicilinas em pacientes que apresentaram reações intensas quando tratados com cefalosporinas. Antes de iniciar a terapêutica com as penicilinas, deve-se pesquisar histórias anteriores de hipersensibilidade às penicilinas, às cefalosporinas ou a outros alérgenos. Se ocorrer reação alérgica, a medicação deverá ser interrompida e o paciente receber tratamento adequado. Reações anafiláticas intensas requerem tratamento de emergência com adrenalina, oxigênio, corticosteróides intravenosos e controle respiratório, incluindo intubação, se necessário.

O uso de penicilinas em recém-nascidos, crianças pequenas e pacientes com disfunção renal deve ser acompanhado de avaliações frequentes devido à diminuição da taxa de eliminação do medicamento nestes pacientes.

A porcentagem de pacientes sensíveis à procaína é baixa. Se houver suspeita de sensibilidade, injetar intradermicamente 0,1 mL de uma solução contendo 1 a 2% de procaína. O aparecimento de eritema, pápula, rubor ou erupção indica sensibilidade à procaína e, neste caso, a penicilina procaína não deve ser utilizada.

A administração intravascular acidental, incluindo injeção intra-arterial direta ou próxima às artérias pode resultar em danos neuromusculares graves que incluem mielite transversa com paralisia permanente, gangrena de porções mais próximas das extremidades e necrose ao redor do local da injeção. Pode também ocorrer palidez imediata, cianose ou lesões maculares nas extremidades e perto do local de injeção, seguidas de formação de vesículas; edema intenso requerendo fasciotomia anterior e/ou posterior na extremidade inferior. As reações descritas ocorrem com maior frequência em crianças pequenas. Fibrose e atrofia do quadríceps femoral foram descritas em pacientes que receberam injeções intramusculares repetidas na região ântero-lateral da coxa. Injeções em nervos ou proximidades podem resultar em lesões permanentes.

Uso durante a gravidez

As penicilinas atravessam rapidamente a barreira placentária, no entanto, não existem relatos de problemas para o feto.

Categoria de risco na gravidez: B

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

Uso durante a amamentação

As penicilinas são excretadas no leite materno podendo ocasionar diarreia, candidíase e respostas alérgicas no lactente.

Pacientes idosos

O produto pode ser usado por pacientes com idade acima de 65 anos, desde que se observem as precauções necessárias.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probenecida diminui a taxa de excreção das penicilinas, assim como aumenta e prolonga os níveis sanguíneos desse antibiótico.

Os antibióticos bacteriostáticos (tetraciclina, eritromicina) podem antagonizar o efeito bactericida das penicilinas.

O uso concomitante de penicilina e bloqueadores beta-adrenérgicos pode aumentar o risco e gravidade de reações anafiláticas. Pacientes em tratamento com beta-bloqueadores são menos sensíveis à epinefrina, portanto, é mais difícil de tratar a anafilaxia nestes indivíduos.

O uso conjunto de cloranfenicol pode diminuir o efeito da penicilina e aumentar a meia-vida do cloranfenicol.

Interferência em exames laboratoriais

As penicilinas podem interferir com a medida da glicosúria realizada pelo método do sulfato de cobre. Esta interferência não ocorre com o método da glicose oxidase.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar este medicamento em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C e proteger da luz.

Prazo de validade: 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.

Características físicas e organolépticas

Penkaron® (benzilpenicilina procaina + benzilpenicilina potássica) é um pó injetável fino branco de odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Reconstituição

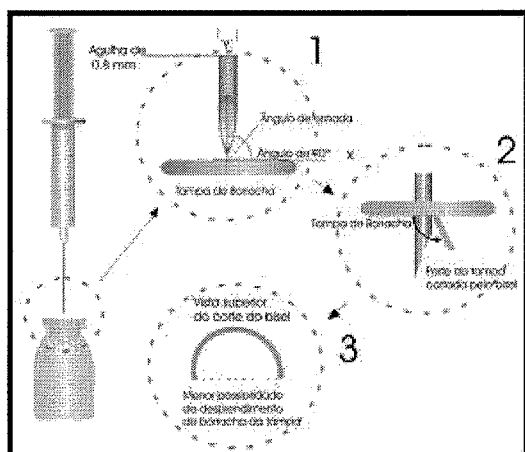
O profissional da saúde, antes da reconstituição do medicamento, deve verificar a aparência do pó no interior do frasco-ampola.

Para a reconstituição de Penkaron®, utilizar água para injetáveis. Para evitar problemas de contaminação, deve-se tomar cuidado durante a reconstituição para assegurar assepsia.

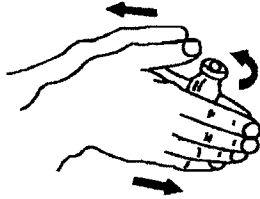
Com a finalidade de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção de agulha no frasco-ampola, proceder da seguinte forma:

1. Encaixar uma agulha de injeção de no máximo 0,8 mm de calibre;
2. Encher a seringa com o diluente apropriado;
3. Segurar a seringa verticalmente à borracha;
4. Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
5. É recomendado não perfurar mais de 4 vezes a área demarcada (ISO 7864).

Veja abaixo o procedimento:



Após reconstituição do pó, friccionar fortemente o frasco entre as mãos para obter uma mistura homogênea, antes de retirar a dose a ser injetada, conforme figura abaixo:



Após a reconstituição, o profissional da saúde deverá inspecionar cuidadosamente, antes da utilização, o conteúdo do interior do frasco-ampola de vidro incolor. O profissional não deverá utilizar o produto ao verificar qualquer alteração que possa prejudicar a saúde do paciente. Penkaron®, após a reconstituição, deve ser utilizado imediatamente.

Administração

O Penkaron® (benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica) deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular. O produto deve ser administrado profundamente no músculo, com cuidado para não atingir artérias ou nervos, ou proximidades destes. Recomenda-se a injeção no quadrante superior lateral da nádega; em lactentes e crianças pequenas pode ser preferível a face lateral da coxa. O frasco deve ser vigorosamente agitado antes da retirada da dose a ser injetada. Devido à alta concentração da suspensão, a agulha poderá entupir caso a administração não seja feita de forma lenta e contínua. Antes de injetar a dose, deve-se puxar o êmbolo da seringa a fim de certificar-se de que a agulha não atingiu nenhum vaso sanguíneo. A injeção deve ser feita lentamente, sendo interrompida se o paciente queixar-se de dor intensa no local ou se, especialmente em crianças, ocorrerem sinais e sintomas que sugiram dor intensa. Para doses repetidas, recomenda-se alternar os locais de injeção.

Posologia

A posologia deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a gravidade da infecção. De modo geral recomenda-se a seguinte posologia:

- Pneumonia (pneumocócica) moderadamente séria (não complicada): 600.000 a 1.200.000 UI/dia.
- Infecções estreptocócicas moderadamente sérias a graves (amigdalite, erisipela, escarlatina, infecções da pele e tecidos moles e do trato respiratório superior): 600.000 a 1.200.000 UI/dia, durante 10 dias no mínimo.
- Infecções estafilocócicas moderadamente sérias a graves (da pele e tecidos moles): 600.000 a 1.200.000 UI/dia. Em pneumonias, infecções estreptocócicas (grupo A) e estafilocócicas de crianças com menos de 27 kg: 300.000 UI/dia.
- Difteria (como adjunto à antitoxina): 300.000 a 600.000 UI/dia.
- Difteria (erradicação em portadores): 300.000 UI diariamente por 10 dias.
- Antraz cutâneo: 600.000 a 1.200.000 UI/dia.
- Fusospiroquetoses (infecções de Vincent): 600.000 a 1.200.000 UI/dia.

Nota: Durante os estágios agudos de pneumonia severa, empiema, bacteremia, pericardite, meningite, peritonite e artrite de etiologia pneumocócica deve-se utilizar preferencialmente a benzilpenicilina potássica.

REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer reações alérgicas incluindo urticária, prurido, edema angioneurótico, laringoespasma, broncoespasmo, hipotensão e colapso vascular; erupções cutâneas desde a forma maculopapulosa até a dermatite esfoliativa, eritema multiforme, reações semelhantes à doença do soro (febre, calafrios, edema, artralgia e mialgia), edema de laringe; miocardite cujas reações iniciais caracterizam-se por erupções, febre e eosinofilia. Reações anafiláticas fatais têm sido relatadas.

Podem também ocorrer reações adversas envolvendo o sistema linfático e hematopoiético, geralmente reversíveis após interrupção do tratamento. Alterações na coagulação sanguínea, neuropatias e nefropatias ocorrem raramente e estão associadas com altas doses de penicilina por via parenteral. Não existem relatos de ocorrência de reações de hipersensibilidade à procaína com o uso do produto, no entanto, alguns indivíduos são sensíveis à procaína e podem apresentar reações, geralmente transitórias, como ansiedade, confusão, agitação, depressão, crises convulsivas e alucinações.

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

SUPERDOSE

Se ocorrer superdosagem, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

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

DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito – CRF-SP n° 10.878
Reg. MS n° 1.1637.0115

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0001-60
Rodovia Raposo Tavares Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100
CEP 06705-030 – Cotia – SP
Indústria Brasileira
www.blau.com.br



013022

Fabricado por:
Blau Farmacêutica S.A.
CNPJ 58.430.828/0013-01
Rua Adherbal Stresser, 84.
CEP 05566-000 – São Paulo – SP
Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.





SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

7000244-05

Blau Farmacêutica S/A.

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
27/01/2017	-	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos	VPS	Todas



FUNGICORT

cetoconazol - DCB: 01956

dipropionato de betametasona - DCB: 01217

Cifarma
tecnologia gerando confiança

4001000190

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

FUNGICORT pomada

- Embalagem contendo uma bisnaga de 30 g.

FUNGICORT creme

- Embalagem contendo uma bisnaga de 30 g.

USO TÓPICO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada grama de **FUNGICORT** creme contém:

cetoconazol 20 mg
dipropionato de betametasona (equivalente a 0,5 mg de betametasona)..... 0,64 mg
Excipientes q.s.p. 1 g
(cera auto-emulsionante não iônica, edetato dissódico, propilenoglicol, polissorbato 80, metilparabeno, propilparabeno, álcool etílico e água purificada).

Cada grama de **FUNGICORT** pomada contém:

cetoconazol 20 mg
dipropionato de betametasona (equivalente a 0,5 mg de betametasona)..... 0,64 mg
Excipientes q.s.p. 1 g
(petrolato branco, macrogol, butil-hidroxianisol, butilidroxitolueno, metilparabeno, fenoxietanol, propilparabeno, etilparabeno, butilparabeno e petrolato líquido).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1 – Como este medicamento funciona?

FUNGICORT é um medicamento para ser aplicado na pele, que age como anti-inflamatório (contra inflamação) e contra micoses (doenças inflamatórias da pele causadas por fungos ou leveduras).

2 – Por que este medicamento foi indicado?

FUNGICORT é indicado no tratamento de micoses (doenças inflamatórias da pele) que foram afetadas ou possam ser afetadas por fungos ou leveduras.

3 – Quando não devo usar este medicamento?

FUNGICORT não deve ser usado em pacientes que apresentem alergia a quaisquer dos componentes do medicamento. O produto não deve ser aplicado nos olhos e ao redor deles.

FUNGICORT não deve ser utilizado em determinadas infecções da pele, tais como: varicela, herpes simples ou zoster, tuberculose cutânea ou sífilis cutânea. Procure orientação médica caso você tenha alguma destas doenças antes de usar o medicamento.

4 – Quando a administração de **FUNGICORT** requer cuidados especiais?

Durante o tratamento com **FUNGICORT**, você não deve usar cosméticos sobre a área da pele tratada. Se ocorrer irritação no local onde o produto foi aplicado, procure orientação médica, pois somente o médico poderá avaliar a evolução do tratamento e decidir quando e como o tratamento deve ser descontinuado.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

FUNGICORT não deve ser usado durante a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez durante a vigência do tratamento ou após seu término. Informe ao seu médico se estiver amamentando.

5 – **FUNGICORT** pode ser utilizado por períodos prolongados?

FUNGICORT não deve ser usado em áreas extensas, em grande quantidade e por períodos maiores que 2 semanas.

Em crianças menores de 12 anos, devem ser utilizadas pequenas quantidades de **FUNGICORT**.

Adultos e crianças não devem usar mais que 45 gramas por semana.

6 – O que pode ocorrer se utilizar o medicamento por uma via de administração não recomendada?

O produto deve ser aplicado somente na pele. Não usar de outra maneira (por via de administração não-recomendada), pois pode causar riscos. Aplicação em outras áreas que não seja a pele, como por exemplo, os olhos, pode causar reações adversas (efeitos não-desejados) e não trazer benefícios.

7 – **FUNGICORT** pode ser utilizado com outros medicamentos?

Não existe prova suficiente de que outros medicamentos causem modificações importantes no efeito habitual, ou seja, interajam com **FUNGICORT**. Mas, interações podem surgir com alguns medicamentos quando utilizados durante o tratamento com **FUNGICORT**, como por exemplo, medicamentos prejudiciais ao fígado; anticoagulantes como dicumarol; ciclosporinas; famotidina; isoniazida; rifampicina; fenitoína; terfenadina; indinavir; saquinavir; ritonavir e/ou cisaprida.

8 – Durante o tratamento com **FUNGICORT** pode-se tomar bebidas

alcoólicas?

Evite a ingestão de bebida alcoólica durante o tratamento.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias (idade).

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

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.

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

FUNGICORT não deve ser usado durante a amamentação, exceto sob orientação médica.

9 – Qual é o aspecto deste medicamento?

FUNGICORT creme: Creme homogêneo de coloração branca e odor característico.

FUNGICORT pomada: Pomada untuosa de coloração branca e odor característico.

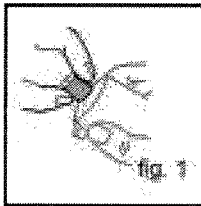
10 – Como devo usar este medicamento?

FUNGICORT deve ser utilizado apenas sob orientação médica.

A via de administração é na pele (uso tópico). Aplique uma fina camada do creme ou pomada sobre a área afetada da pele, 1 vez ao dia. Em casos mais graves ou conforme orientação médica, pode ser necessária a aplicação 2 vezes ao dia.

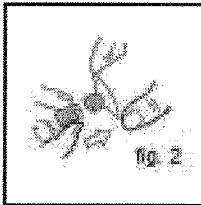
FUNGICORT não deve ser usado em áreas extensas, em grande quantidade e por períodos maiores que 2 semanas. Em crianças menores de 12 anos, devem ser utilizadas pequenas quantidades de **FUNGICORT**. Adultos e crianças não devem usar mais que 45 gramas por semana.

COMO USAR:



Para sua segurança, esta bisnaga está bem lacrada. Esta embalagem não requer o uso de objetos cortantes.

1. Retire a tampa da bisnaga (fig. 1).



2. Com a parte pontiaguda superior da tampa, perfure o lacre da bisnaga (fig. 2).

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

11 – Quais os males que este medicamento pode causar?

As reações indesejáveis que podem ser atribuídas ao uso do medicamento, são: ardência, coceira, irritação, ressecamento, foliculite (conjunto de infecções superficiais comuns dos folículos capilares, que pode provocar queda dos cabelos), hipertricose (desenvolvimento anormal de pelos numa região que não os tem ou que normalmente só apresenta uma penugem), dermatite perioral, maceração cutânea, infecção secundária, atrofia cutânea, dermatite de contato, miliária e/ou estrias.

12 – O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

A aplicação exagerada sobre a pele pode levar à vermelhidão, inchaço e sensação de queimação que desaparecerão quando o tratamento for suspenso (descontinuado). Em caso de uso excessivo e/ou ingestão acidental, cuidados devem ser tomados, tais como: entrar imediatamente em contato com seu médico ou procurar um pronto-socorro, informando a quantidade utilizada, horário da utilização e os sintomas.

13 – Onde e como devo guardar este medicamento?

FUNGICORT deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. **FUNGICORT** possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO

013025
4

ALCANCE DAS CRIANÇAS.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

FUNGICORT é um produto de uso local que possui atividade anti-inflamatória e antimicótica. Cada grama de **FUNGICORT** creme ou pomada contém 0,64 mg de dipropionato de betametasona, equivalente a 0,5 mg de betametasona, um corticosteroide sintético fluorado para uso dermatológico.

Quimicamente, o dipropionato de betametasona é 9-fluor-11-beta, 17,21-trihidroxi-16, betametilpregna-1,4-dieno-3,20-diona 17,21-dipropionato.

O dipropionato de betametasona, corticosteroide tópico é eficaz no tratamento de dermatoses sensíveis a corticoides, principalmente devido à sua ação anti-inflamatória, antipruriginosa e vasoconstritora. A betametasona está presente na fórmula na concentração de 0,05%.

A absorção sistêmica da betametasona, quando usada topicamente, é em torno de 12 a 14% da dose e sua meia-vida de eliminação é de 5,6 horas.

O cetoconazol, presente na fórmula na concentração de 2%, é uma substância antimicótica sintética de amplo espectro que inibe *in vitro* o crescimento de dermatófitos (ex.: *Trichophyton*, *Microsporium* e *Epidermophyton*) e leveduras mais comuns (ex.: *Candida albicans*), pela alteração da permeabilidade da membrana celular dos mesmos. O cetoconazol é pouco absorvido quando usado topicamente, contudo sistemicamente, apresenta determinadas propriedades farmacocinéticas, tais como: o cetoconazol é degradado pelas enzimas microsossomais hepáticas em metabólitos inativos, que são excretados primariamente na bile ou nas fezes; sua meia-vida de eliminação é bifásica com uma meia-vida de 2 horas durante as primeiras 10 horas e com uma meia-vida de 8 horas depois disso e liga-se 99% às proteínas plasmáticas.

RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Em um estudo farmacocinético e farmacodinâmico comparativo "in vivo" entre formulações tópicas (cremes) de cetoconazol 2% e miconazol 2%, o cetoconazol mostrou apresentar uma atividade superior ao miconazol no estrato córneo.

Um estudo foi realizado para pesquisar os efeitos da alteração epidérmica aumentada ou diminuída na morfologia dos corneócitos humanos. Este bioensaio permitiu medidas sensíveis da morfologia em condições com cinética celular epidérmica alterada e forneceu um método para avaliar a eficácia de esteroides. As amostras foram obtidas de homens adultos com dermatite alérgica de contato (N = 18); com dermatite induzida pela tretinoína (N = 11); após esfoliamento com celofane (N = 11) e após tratamento destas condições com esteroides tópicos (N = 40). Neste estudo, foram avaliados dois potentes corticosteroides na forma de creme: o valerato de betametasona 0,1% e o dipropionato de betametasona 0,05%. Verificou-se que os esteroides tópicos melhoraram significativamente todos os parâmetros analisados (tamanho, forma) e o dipropionato de betametasona foi mais eficaz que o valerato.

INDICAÇÕES

Dermatoses inflamatórias secundariamente afetadas ou potencialmente afetadas por fungos ou leveduras.

FUNGICORT creme está indicado para as dermatoses em fase úmida, como dermatite de contato, dermatite atópica, dermatite seborreica, intertrigo, disidrose, neurodermatite, eczemas.

FUNGICORT pomada está indicado para as fases secas (crônicas) das dermatoses mencionadas.

CONTRAINDICAÇÕES

O uso do produto é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula. O produto é contraindicado para uso oftálmico. **FUNGICORT** não deve ser aplicado nos olhos e ao redor. Não deve ser utilizado em determinadas infecções da pele, tais como: varicela, herpes simples ou zoster, tuberculose cutânea ou sífilis cutânea.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Vide "Como devo usar" em **Informações ao Paciente**.

Após aberto, conservar o produto conforme descrito no item "Armazenagem".

POSOLOGIA

A administração é por via tópica. Aplique uma fina camada do creme ou pomada sobre a área afetada, 1 vez ao dia. Em casos mais graves ou conforme orientação médica, pode ser necessária a aplicação 2 vezes ao dia.

FUNGICORT não deve ser utilizado por períodos maiores que 2 semanas. Em crianças menores de 12 anos, devem ser utilizadas pequenas quantidades de **FUNGICORT**. Adultos e crianças não devem usar mais que 45 gramas por semana.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A segurança da corticoterapia tópica em gestantes não foi ainda estabelecida, por isso os corticosteroides tópicos após avaliação do benefício em relação ao risco potencial para o feto, não devem ser usados em áreas muito extensas por períodos prolongados.

O tratamento deve ser interrompido em caso de irritação ou sensibilização decorrente do uso de **FUNGICORT**.

Qualquer reação adversa relatada com o uso sistêmico de corticosteroides, incluindo supressão suprarrenal, também pode ocorrer com o uso tópico de corticosteroides, incluindo supressão suprarrenal, também pode ocorrer com o uso tópico de corticosteroides, especialmente em lactentes e crianças. A absorção sistêmica dos corticosteroides tópicos eleva-se quando extensas áreas são tratadas ou quando se emprega a técnica oclusiva. Recomenda-se precaução nesses casos ou quando há previsão de tratamentos prolongados, particularmente em lactentes e crianças.

Em crianças menores de 12 anos, devem ser utilizadas pequenas quantidades de **FUNGICORT**.

Adultos e crianças não devem usar mais que 45 gramas por semana.

FUNGICORT não deve ser utilizado por períodos maiores que duas semanas.

Recomenda-se cautela na administração a lactantes.

O uso excessivo e prolongado de corticosteroides pode suprimir a função hipófise suprarrenal, resultando em insuficiência suprarrenal secundária.

Evitar a ingestão de bebida alcoólica durante o tratamento.

FUNGICORT não deve ser utilizado próximo aos olhos e não deve entrar em contato com a conjuntiva.

FUNGICORT não deve ser aplicado no canal auditivo externo se a membrana do tímpano estiver perfurada.

Durante o tratamento com **FUNGICORT**, não usar cosméticos sobre a área da pele tratada.

FUNGICORT somente deve ser administrado por via tópica, pois o risco de uso por via de administração não recomendada (por exemplo, ingestão ou uso oftálmico do produto) é a absorção irregular do medicamento, e eventos adversos podem ocorrer.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:

CATEGORIA DE RISCO DE GRAVIDEZ C; ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA. FUNGICORT NÃO DEVE SER USADO DURANTE A AMAMENTAÇÃO, EXCETO SOB ORIENTAÇÃO MÉDICA.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO:

As mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos, crianças e outros grupos de risco observando-se as recomendações específicas para grupos de pacientes descritos nos itens "Contraindicações" e "Advertências".

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não existe uma evidência suficiente que confirme a ocorrência de interações clinicamente relevantes, mas estas podem surgir com medicamentos hepatotóxicos, anticoagulantes, ciclosporinas, antagonistas do receptor H2 da histamina, isoniazida, rifampicina, fenitoína, terfenadina, indinavir, saquinavir, ritonavir e/ou cisaprida.

REAÇÕES ADVERSAS

Raramente foram relatadas ardência, prurido, irritação, ressecamento, foliculite, hipertricoose, erupções acneiformes, hipopigmentação, dermatite perioral, dermatite de contato, maceração cutânea, infecção secundária, atrofia cutânea, estrias e/ou milíria.

SUPERDOSAGEM

O uso prolongado de corticosteroides tópicos pode suprimir a função hipófise-suprarrenal, resultando em insuficiência suprarrenal secundária. Neste caso, está indicado tratamento sintomático adequado. Os sintomas de hipercorticismo agudo são reversíveis. Tratar o desequilíbrio eletrolítico, se necessário. Em caso de toxicidade crônica, recomenda-se a retirada gradativa de corticosteroides.

ARMAZENAGEM

FUNGICORT deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz. **FUNGICORT** possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação.

CIFARMA - Científica Farmacêutica Ltda.

Rod. BR 153 Km 5,5 - Jardim Guanabara - CEP: 74675-090 - Goiânia / GO
CNPJ: 17.562.075/0001-69 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

NÚMERO DO LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E PRAZO DE VALIDADE: VIDE CARTUCHO.

Farm. Resp.: Drª. Michele Caldeira Landim * CRF/GO: 5122

Rcg. MS: 1.1560.0052



Handwritten signatures and initials on the right margin of the page.

013616

P

104

BIMATOPROSTA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Solução Oftálmica
0,3mg/mL

V.02_01/2018

J.
P.
R.
R.

**MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE**

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

bimatoprostá

Medicamento genérico, Lei nº 9.787 de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Solução oftálmica estéril de 0,3mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco goteador com 3mL ou 5mL.

USO OFTÁLMICO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL (34 gotas) da solução oftálmica contém:

bimatoprostá.....0,3mg

Excipientes: cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, ácido cítrico, fosfato de sódio dibásico heptaidratado e água purificada.

1. INDICAÇÕES

A **bimatoprostá** é indicada para a redução da pressão intraocular elevada (PIO) em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, glaucoma de ângulo fechado em pacientes submetidos previamente a iridotomia e hipertensão ocular.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos estudos clínicos de pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular com uma PIO média basal de 26mmHg, o efeito redutor da PIO da bimatoprostá uma vez ao dia (à noite) foi de 7 – 8mmHg. Nos estudos de Fase 3 sobre a bimatoprostá em solução oftálmica a 0,03%, confirmou-se que o medicamento, administrado uma vez ao dia como monoterapia, se mostrou clinicamente e estatisticamente superior ao timolol 0,5%, administrado duas vezes ao dia, na redução da pressão intraocular elevada de pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular.^{1,2,3} De modo global, a eficácia do esquema posológico de administração única diária se mostrou melhor do que a de duas administrações ao dia. O esquema posológico de administração única diária, à noite, efetivamente reduz a pressão intraocular durante todo o período de 24 horas, inclusive em um estudo com duração de 1 ou 2 anos de tratamento, que também evidenciou que a administração da bimatoprostá é segura e bem tolerada.⁴

Em 6 meses, estudos clínicos de fase 3 com a solução oftálmica da bimatoprostá 0.03% *versus* Latanoprostá, demonstrou uma redução da pressão intraocular estatisticamente superior pela manhã (variando de -7.6 para -8.2mmHg para bimatoprostá *versus* -6.0 para -7.2mmHg para latanoprostá).

Além disso, durante o acompanhamento, os valores médios da pressão intraocular foram significativamente menores com bimatoprostá do que com latanoprostá.⁵

Em estudo clínico de 12 semanas, a segurança e eficácia de bimatoprost 0,03% foi comparada com latanoprost 0,005%, ambos administrados uma vez à noite, como terapia adjunta com beta-bloqueadores, em pacientes com glaucoma ou hipertensão que não foram adequadamente controlados com betabloqueadores somente. A alteração média em relação á PIO basal foi significativamente maior para os pacientes tratados com bimatoprost do que para os tratados com latanoprost nas consultas do estudo.⁶

¹Study 192024-008: (12-month report). A multi-center, double-masked, randomized, parallel, three-month study (with treatment extended to one year) of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution, administered once-daily or twice-daily compared with timolol 0.5% ophthalmic solution administered twice-daily, in subjects with glaucoma or ocular hypertension. Allergan, 2000.

²Study 192024-009: (12-month report). A multi-center, double-masked, randomized, parallel, three-month study (with treatment extended to one year) of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution, administered once-daily or twice-daily compared with timolol 0.5% ophthalmic solution administered twice-daily, in subjects with glaucoma or ocular hypertension. Allergan, 2000.

³Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, Gross RL, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. Arch Ophthalmol. 2002;120:1286-1293.

⁴Study 192024-014: A multicenter, double-masked, randomized, parallel, extension study evaluating the safety and efficacy of bimatoprost 0.03% ophthalmic solution, compared with timolol 0.5% ophthalmic solution, in patients with glaucoma or ocular hypertension. Allergan, 2003.

⁵Study 192024-019: A Multi-Center, Investigator-Masked, Randomized, Parallel Study of the Efficacy and Safety of AGN 192024 0.03% Ophthalmic Solution (QD) Compared with Latanoprost 0.005% Ophthalmic Solution (QD) in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension for 3 Months of Treatment (With Treatment Extended to Month 6). Allergan, 2003.

⁶Study 192024-501: A twelve-week, multi-center, investigator-masked, randomized, parallel comparison of the safety and efficacy of AGN 192024 0.03% ophthalmic solution administered once-daily or twice-daily with latanoprost 0.005% ophthalmic solution, adjunctively with topical beta-blockers, in subjects with glaucoma or ocular hypertension. Allergan, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A **bimatoprost** é um agente antiglaucomatoso, cujo princípio ativo é a bimatoprost, prostamida que é um análogo sintético da prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) com potente atividade hipotensora ocular. Sua seletividade imita os efeitos da prostamida $F_{2\alpha}$, substância que existe naturalmente. Ela é sintetizada a partir de uma anandamida por uma via envolvendo a COX-2, mas não a COX-1, sugerindo uma nova via que leva à síntese de amidas lipídicas endógenas que reduzem a pressão intraocular (PIO). A bimatoprost difere das prostaglandinas, pois não estimula os receptores prostanóides, não é mitogênica, não contrai o útero humano e é eletroquimicamente neutra. A bimatoprost reduz a PIO em humanos porque aumenta o fluxo de saída através das malhas trabeculares e aumenta o fluxo de saída uveo escleral.

Farmacocinética

Absorção: Após instilação, a bimatoprosta é absorvida através da córnea e esclera humana, atingindo concentrações plasmáticas de pico em 10 minutos e passa a apresentar concentrações abaixo do limite de detecção (0,025ng/mL) em 1,5 horas após a administração. Os valores da $C_{máx}$ média e a $AUC_{0-24horas}$ foram semelhantes nos dias 7 e 14 em aproximadamente 0,08ng/mL e 0,09ng/mL, respectivamente, indicando que o estado de equilíbrio foi atingido durante a primeira semana de aplicação ocular. A substância não sofre acúmulo sistêmico significativo no decorrer do tempo.

Distribuição: A bimatoprosta se distribui aos tecidos orgânicos atingindo um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 0,67L/kg. No sangue humano a bimatoprosta permanece principalmente no plasma. Aproximadamente 12% da bimatoprosta permanece livre.

Metabolismo: A bimatoprosta sofre glucoronidação, hidroxilação, n-desetilação e então desamidação para formar uma variedade de metabólitos, que não são farmacologicamente ativos.

Eliminação: Sua excreção é principalmente urinária. Após uma dose intravenosa de bimatoprosta marcada radioativamente (3,12mcg/kg) a seis voluntários sadios, a concentração sanguínea máxima da droga inalterada foi de 12,2ng/mL e diminuiu rapidamente com uma meia vida de eliminação de aproximadamente 45 minutos. A depuração total no sangue foi de 1,5L/h/kg. Até 67% da dose administrada foi excretada pela urina enquanto 25% da dose foi recuperada nas fezes. A redução da pressão intraocular se inicia aproximadamente 4 horas após a primeira administração com efeito máximo atingido dentro de aproximadamente 8 a 12 horas. A duração do efeito se mantém por pelo menos 24 horas.

Os estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade mostraram que a bimatoprosta não é mutagênica nem clastogênica no teste de Ames, e nos testes micronucleares e testes de linfoma de camundongos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a bimatoprosta ou qualquer um dos componentes da fórmula do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

A **bimatoprosta** é um medicamento de uso exclusivamente oftálmico.

Foi relatado aumento da pigmentação da íris após a administração de solução de bimatoprosta.

Pacientes devem ser alertados sobre o potencial de aumento da pigmentação da íris e de que essas alterações podem ser permanentes. A alteração de pigmentação é devido ao aumento da melanina contida nos melanócitos maior do que o aumento do número de melanócitos. Os efeitos a longo prazo do aumento da pigmentação não são conhecidos. A alteração da cor a íris após administração oftálmica de bimatoprosta pode não ser observada por vários meses a anos. Nem os nevos nem sardas da íris parecem ser afetados pelo tratamento.

Também foi relatado uma alteração da pigmentação de tecidos, aumento gradativo do crescimento dos cílios em comprimento e espessura, escurecimento da pele ao redor dos olhos e da cor dos olhos com a utilização da solução oftálmica de bimatoprosta. Quando a bimatoprosta 0,03% (colírio multidose) foi aplicado diretamente nos olhos para tratamento da pressão intraocular elevada, a alteração de pigmentação mais reportada foi nos tecidos periorbitares



(pálpebra), cílios e íris. Esta pigmentação nos tecidos periorbitares foi relatada como sendo reversível em alguns pacientes.

Existe o potencial para crescimento de pelos nas áreas onde a solução de bimatoprost entra em contato repetidamente com a superfície da pele. Portanto, é importante aplicar a bimatoprost conforme instruído para evitar que a solução escorra pela face ou outras áreas.

A **bimatoprost** não foi estudada em pacientes em condições oculares inflamatórias, neovasculares, glaucoma de ângulo fechado, glaucoma congênito ou glaucoma de ângulo estreito.

Precauções

Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser informados sobre a possibilidade de crescimento dos cílios, pois esta reação foi observada durante o tratamento com análogos da prostaglandina, incluindo bimatoprost. Houve relatos de ceratite bacteriana associada com o uso de recipientes de doses múltiplas de produtos oftálmicos de uso tópico. Esses recipientes foram contaminados inadvertidamente pelos pacientes, que na maioria dos casos, apresentavam doença corneana concomitante ou ruptura da superfície epitelial ocular.

A **bimatoprost** deve ser utilizada com cautela em pacientes com inflamação intraocular aguda (como por exemplo, uveíte), pois a inflamação pode ser agravada.

A presença de edema macular, incluindo edema macular cistóide, foi relatada durante o tratamento com a bimatoprost 0,03% solução oftálmica. Portanto, a **bimatoprost** a 0,03% deve ser utilizada com cautela em pacientes afácicos, em pacientes pseudoafácicos com cápsula posterior do cristalino lacerada, ou em pacientes com fatores de risco conhecidos para edema macular (por exemplo, cirurgia intraocular, oclusão de veia da retina, doença inflamatória ocular e retinopatia diabética).

Gravidez e Lactação

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

Não foram realizados estudos controlados em gestantes. Considerando que os estudos sobre toxicidade reprodutiva em animais nem sempre são indicativos de resposta humana, a **bimatoprost** apenas deve ser utilizada em gestantes se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

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

Lactação

Não se dispõe de dados a respeito da excreção da **bimatoprost** no leite humano, mas como os estudos em animais mostraram que a substância é excretada pelo leite e muitos medicamentos também são excretados no leite, recomenda-se cautela na administração do medicamento durante a lactação.

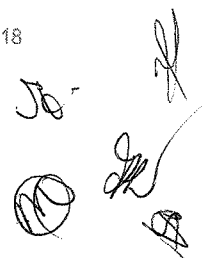
Pacientes pediátricos

O uso em pacientes pediátricos não foi avaliado e, portanto, o uso de **bimatoprost** não é recomendado em crianças e adolescentes.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre pacientes idosos e de outros pacientes adultos.

Pacientes que utilizam lentes de contato





A **bimatoprost** não deve ser aplicada durante o uso de lentes de contato gelatinosas ou hidrofílicas, pois o cloreto de benzalcônio presente na fórmula pode ser absorvido pelas lentes e causar descoloração das lentes de contato gelatinosas ou hidrofílicas. Por este motivo, os pacientes devem ser instruídos a retirar as lentes antes da aplicação do colírio e aguardar pelo menos 15 minutos para recolocá-las após a administração de **bimatoprost**.

Pacientes que fazem uso de mais de um medicamento oftálmico

A **bimatoprost** pode ser utilizada concomitantemente com outros medicamentos tópicos oftálmicos para reduzir a pressão intraocular. Se a **bimatoprost** for utilizada concomitantemente com outros medicamentos de aplicação tópica ocular, o produto deve ser administrado com intervalos de pelo menos 5 minutos entre as aplicações.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

A **bimatoprost** não foi estudada em pacientes com mau funcionamento dos rins ou do fígado e, portanto, deve ser utilizado com cautela nesses pacientes.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

A aplicação do colírio, em geral, não causa alterações da visão. Caso ocorra leve borramento de visão logo após a aplicação, como em qualquer tratamento ocular, recomenda-se aguardar até que a visão retorne ao normal antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Considerando que as concentrações circulantes sistêmicas da bimatoprost são extremamente baixas após múltiplas instilações oculares (menos de 0,2ng/mL), e, que há várias vias enzimáticas envolvidas na biotransformação da bimatoprost 0.03%, não são previstas interações medicamentosas em humanos. Não são conhecidas incompatibilidades.

Não são previstas interações entre a **bimatoprost** e outros medicamentos. A **bimatoprost** pode ser administrada concomitantemente com outros agentes betabloqueadores sem evidências de interação.

O uso concomitante da **bimatoprost** e outros agentes antiglaucomatosos que não sejam betabloqueadores tópicos não foram avaliados durante a terapia.

Estudos em pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular, existe um potencial de redução do efeito da diminuição da pressão intraocular quando a bimatoprost é utilizada com outros análogos da prostaglandina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A **bimatoprost** deve ser mantida em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

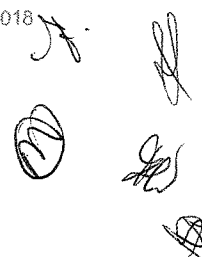
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, o produto é válido por 102 dias, se conservado em temperatura ambiente (entre 15 a 30°C).

Características físicas e organolépticas:

A **bimatoprost** apresenta-se na forma de solução límpida, incolor e isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.



TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose usual é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), uma vez ao dia (de preferência à noite). A dose não deve exceder a uma dose única diária, pois foi demonstrado que a administração mais frequente pode diminuir o efeito hipotensor ocular. Para evitar contaminação, pacientes devem ser instruídos a não encostar a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$): hiperemia conjuntival, hiperemia dos olhos, crescimento dos cílios e prurido nos olhos.

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): secreta ocular, ardor ocular, sensação de corpo estranho nos olhos, dor ocular, distúrbios visuais, visão borrada, escurecimento da pálpebra, alteração da cor dos cílios, irritação ocular, secreção ocular, eritema palpebral, ceratite puntacta, blefarite, fotofobia, conjuntivite alérgica, aumento do lacrimejamento, aumento da pigmentação da íris, astenopia, prurido palpebral, hiperpigmentação da pele e edema conjuntival.

Reação incomum ($> 1/1000$ e $1/100$): irite e hirsutismo.

Outras reações adversas relatadas após a comercialização da bimatoprosta foram: aprofundamento do sulco palpebral (enofamilte), eritema (periorbital), edema palpebral, edema macular, crescimento anormal de pelos, náusea, tontura, dor de cabeça, hipertensão, asma, exacerbação da asma, dispneia, reação de hipersensibilidade incluindo sinais e sintomas de alergia ocular e dermatite.

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

10. SUPERDOSE

Não há informações de casos de superdoses em humanos. Em estudos com doses sistêmicas de bimatoprosta, em ratos e camundongos, de até 100mg/Kg/ dia não produziram qualquer toxicidade.

Esta dose expressa em mg/m² é, pelo menos, 70 vezes superior a uma dose acidental de um frasco de **bimatoprosta** (na concentração de 0,03%) para uma criança de 10Kg.

Se uma superdose ocorrer com a **bimatoprosta**, o tratamento deve ser sintomático.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M.S. nº 1.5423.0211

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS - GO

V.02_01/2018

013033



www.geolab.com.br

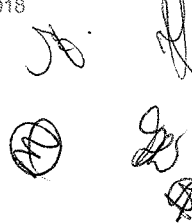
Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 15/01/2016.



V.02_01/2018



Anexo B
Histórico de Alteração para a 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 da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/V/PS)	Apresentações relacionadas
15/12/2015	1089439/15-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/12/2015	1089439/15-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	--	Versão Inicial	VPS	0,3MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 3ML
03/03/2016	1324476/16-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/03/2016	1324476/16-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/03/2016	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	0,3MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 3ML
26/01/2018	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	---	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	---	Dizers Legais	VPS	0,3MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5ML

013035

[Handwritten signature]



MG

**butilbrometo de escopolamina +
dipirona monoidratada**

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA

Solução Injetável

4 mg/ml + 500 mg/ml

[Handwritten signatures and initials]

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada
 Medicamento Genérico, Lei N° 9.787, de 1999



APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 4 mg/ml + 500 mg/ml, embalagens com 100 ampolas de vidro âmbar de 5mL, 50 ampolas de vidro âmbar de 5mL e 3 ampolas de vidro âmbar de 5mL.

USO INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ml da solução injetável contém 4 mg de butilbrometo de escopolamina, correspondentes a 2,75 mg de escopolamina e 500 mg de dipirona monoidratada, correspondentes a 443,02 mg de dipirona.

Excipientes: Metabissulfito de sódio, Edetato dissódico, Ácido láctico, água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada é indicado para o tratamento sintomático de estados espástico-dolorosos e cólicas do trato gastrointestinal, das vias biliares, do trato geniturinário e do aparelho genital feminino (dismenorreia).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A avaliação da eficácia analgésica de vários esquemas terapêuticos com duração de quatro dias, em pacientes com dor causada por espasmos (quadros dolorosos, mais ou menos contínuos, de gravidade intermediária provocada por espasmos da musculatura lisa do trato gastrointestinal, biliar ou renal), incluiu o uso oral de butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada e obteve os seguintes resultados: alívio da dor em 81,5% dos pacientes (total de 76) tratados com butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada, contra 9,3% no grupo placebo (total de 151).

Gregório M, Damiani S, Gatta G Antalgic properties of proxazole. Double blind study in visceral algoplatic conditions Panmin Med 1969; 11: 436-440.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Este medicamento é uma associação medicamentosa para uso injetável, composta de um antiespasmódico butilbrometo de escopolamina e um analgésico, dipirona.

O butilbrometo de escopolamina exerce um efeito espasmolítico na musculatura lisa do trato gastrointestinal, das vias biliares e geniturinárias. Como um derivado de amônia quaternária o butilbrometo de escopolamina não atravessa o sistema nervoso central. Portanto não ocorrem efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central. A ação anticolinérgica periférica resulta de uma ação bloqueadora ganglionar na parede visceral e de sua atividade antimuscarínica.

A dipirona apresenta importantes propriedades analgésicas, antipiréticas, espasmolíticas e antiflogísticas.

Farmacocinética

butilbrometo de escopolamina

Distribuição:

Após administração intravenosa, a substância é rapidamente depurada do plasma durante os primeiros 10 minutos, com uma meia-vida de 2-3 minutos. O volume de distribuição (V_{ss}) é de 128 L. Após administração intravenosa, o butilbrometo de escopolamina se concentra nos tecidos do trato gastrointestinal, fígado e rins.

Apesar de níveis sanguíneos brevemente mensuráveis e extremamente baixos, o butilbrometo de escopolamina permanece disponível no local de ação por causa de sua alta afinidade pelos tecidos. A autorradiografia confirma que o butilbrometo de escopolamina não ultrapassa a barreira hematoencefálica. O butilbrometo de escopolamina tem baixa ligação às proteínas plasmáticas.

Metabolismo e eliminação:

A depuração total média após administração intravenosa é de cerca de 1,2 L/min, cerca de metade dela por via renal. A meia-vida terminal de eliminação é de cerca de 5 horas.

dipirona monoidratada

Distribuição:

Nenhum dos metabólitos é extensivamente ligado a proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas de 4-MAA é de 58%. A dipirona pode cruzar a barreira placentária. Os metabólitos são excretados no leite materno de lactantes.

Metabolismo:

O principal metabólito da dipirona, 4-MAA, é ainda metabolizado no fígado por oxidação e demetilação que são seguidas por acetilação para 4-formilaminoantipirina (4-FAA), 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). O efeito clínico da dipirona pode ser atribuído principalmente ao principal metabólito 4-MAA e, em alguma extensão, a 4-AA. Os metabólitos 4-FAA e 4-AcAA parecem ser farmacologicamente inativos.

Eliminação:

No homem sadio, após administração intravenosa, mais de 90% da dose é excretada na urina dentro de 7 dias. A meia-vida de eliminação de dipirona radiomarcada é de cerca de 10 horas.

As crianças eliminam os metabólitos mais rapidamente que adultos.

Em voluntários idosos saudáveis, a meia-vida de eliminação de 4-MAA foi significativamente mais longa e a depuração total de 4-MAA foi significativamente mais baixa que em indivíduos jovens.

Em pacientes com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação de 4-MAA e 4-FAA aumenta cerca de 3 vezes. Em pacientes com insuficiência renal, a eliminação de certos metabólitos (4-AcAA, 4-FAA) está reduzida. Assim, a administração de altas doses deve ser evitada em pacientes com comprometimento hepático e renal.

Geral

Todos os metabólitos da dipirona mostram farmacocinética não-linear. A relevância clínica deste fenômeno não é conhecida. Durante o tratamento em curto prazo, o acúmulo de metabólitos é de menor importância.

4. CONTRAINDICAÇÕES

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada é contraindicado nos casos de:

- Pacientes que demonstraram hipersensibilidade prévia a pirazolonas ou pirazolidinas (como dipirona, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona, fenilbutazona) ou ao butilbrometo de escopolamina, ou a qualquer outro componente do produto. Isto inclui pacientes que desenvolveram agranulocitose, por exemplo, após o uso destas substâncias.
- Pacientes com conhecida síndrome de asma induzida por analgésico, ou conhecida intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema, isto é, pacientes que desenvolveram broncoespasmo ou outras reações anafilactoides em resposta a salicilatos, paracetamol ou outros analgésicos não-narcóticos como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina ou naproxeno.
- Comprometimento da função da medula óssea (por exemplo, após tratamento com agentes citostáticos) ou doenças do sistema hematopoiético.
- Deficiência genética de glicose-6-fosfato-desidrogenase (risco de hemólise).
- Porfíria hepática aguda intermitente (risco de desencadear ataque de porfíria).
- Glaucoma.
- Hipertrofia da próstata com retenção urinária.
- Estenose mecânica do trato gastrointestinal.
- Taquicardia.
- Megacólon.
- Miastenia gravis
- No terceiro trimestre de gravidez.

No caso de condições hereditárias raras que possam levar a incompatibilidade com algum componente do produto (conforme item "Advertências e precauções"), o seu uso é contraindicado.

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada é contraindicado no terceiro trimestre de gravidez.

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada está classificado na categoria D de risco na gravidez.

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

Além disto, butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada solução injetável é contraindicado em:

- Pacientes com hipotensão arterial ou condição circulatória instável.
 - Pacientes em tratamento com injeção intramuscular de medicamentos anticoagulantes, pois pode ocorrer hematoma intramuscular.
- Nestes pacientes, pode ser utilizada a via intravenosa.

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada injetável é contraindicado para uso por via subcutânea ou intra-arterial.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada solução injetável somente deverá ser utilizado por via parenteral nos casos de espasmos dolorosos muito intensos, como por exemplo cólicas biliares ou renais.

Caso a dor abdominal severa e de causa desconhecida persista ou piore, ou esteja associada a sintomas como febre, náusea, vômito, alteração da motilidade intestinal, aumento da sensibilidade abdominal, queda da pressão arterial, desmaio, ou presença de sangue nas fezes, é necessário realizar o diagnóstico apropriado para investigar a etiologia dos sintomas.

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada contém o derivado pirazolônico dipirona que pode provocar riscos raros de choque e agranulocitose com risco à vida.

Pacientes que apresentaram reação anafilactóide a butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada estão também sob alto risco de reagir de forma similar com outros analgésicos não-narcóticos.

Pacientes que demonstram reação anafilática ou outras reações imunológicas a butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada (p.ex. agranulocitose) estão também sob alto risco de resposta similar com outras pirazolonas e pirazolidinas.

Em caso de sinais clínicos de agranulocitose ou trombocitopenia, o tratamento com butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada deve ser descontinuado imediatamente e o hemograma (inclusive contagens sanguíneas diferenciais) deve ser monitorado. A descontinuação do tratamento não deve ser adiada até que os dados laboratoriais estejam disponíveis.

Ao escolher a via de administração, deve-se levar em consideração que a administração parenteral de butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada apresenta o maior risco de reações anafiláticas ou anafilactoides.

O risco de reações anafilactoides potencialmente graves a butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada é acentuadamente maior em pacientes com:

- Síndrome asmática induzida por analgésicos ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema.
- Asma brônquica, especialmente na presença de rinosinusite e pólipos nasais.
- Urticária crônica.
- Intolerância a corantes (como tartrazina) e/ou conservantes (p.ex. benzoatos).
- Intolerância ao álcool.

Estes pacientes reagem mesmo a mínimas quantidades de bebidas alcoólicas com sintomas como espirros, lacrimejamento, e grave rubor facial. A intolerância ao álcool deste tipo pode ser uma indicação de uma síndrome de asma induzida por analgésico ainda não diagnosticada.

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada pode provocar reações de hipotensão. Estas reações podem ser dose-dependentes, e são mais prováveis com a administração parenteral do que enteral. O risco destas reações também aumenta no caso de:

- Injeção intravenosa excessivamente rápida.
- Pacientes com, hipotensão arterial prévia, depleção de volume ou desidratação, circulação instável ou insuficiência circulatória incipiente (como em pacientes com ataque cardíaco ou politraumatismo).
- Pacientes com febre elevada

Consequentemente, diagnóstico cuidadoso e estrito monitoramento são essenciais para estes pacientes.

Medidas preventivas (p.ex. estabilização circulatória) podem ser necessárias para reduzir o risco de reações de hipotensão. butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada demanda estrito monitoramento dos parâmetros hemodinâmicos quando usado para pacientes nos quais uma queda da pressão arterial deve ser evitada a qualquer custo, como casos com coronariopatia grave ou estenose importante de vasos que suprem o cérebro.

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada só deve ser utilizado após consideração dos riscos/benefícios, e precauções adequadas devem ser tomadas para pacientes idosos ou com comprometimento da função renal e hepática.

Antes da administração de butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada, o paciente deve ser adequadamente interrogado quanto a conhecidos efeitos com o uso prévio desta associação. Em pacientes com alto risco de reações anafilactoides, butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada só deve ser utilizado após consideração dos potenciais riscos em relação aos benefícios previstos. Se butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada for administrado nestes casos, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado e ter recursos disponíveis em caso de emergência.

Foram relatados sangramentos gastrointestinais em pacientes tratados com dipirona. Muitos pacientes tinham recebido concomitantemente outros tratamentos (como AINEs – anti-inflamatórios não-esteróides) associados ao sangramento gastrointestinal, ou usaram uma dose excessiva de dipirona.

Pode ocorrer aumento da pressão intraocular com a administração de agentes anticolinérgicos como o butilbrometo de escopolamina em pacientes com glaucoma de ângulo fechado não diagnosticado e, portanto, não tratado. Portanto, os pacientes devem recorrer imediatamente a um oftalmologista caso desenvolvam quadro de dor e hiperemia ocular com perda de visão após injeção butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada.

Na administração parenteral, deve haver atenção com a técnica de injeção apropriada. O uso intra-arterial inadvertido pode causar necrose que potencialmente pode levar a amputação na área vascular distal.

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada solução injetável contém 163,6 mg de sódio por ampola de 5 ml (sendo 32,73 mg em 1ml). Este medicamento contém 490,8 mg de sódio por dose diária máxima recomendada em adultos. Esta quantidade deve ser considerada em pacientes sob dieta de restrição de sódio.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser instruídos que poderão ter efeitos indesejáveis como distúrbios da acomodação visual ou tontura durante tratamento parenteral com butilbrometo de escopolamina. Não é previsto que a dipirona, utilizada na dose recomendada, afete a concentração ou reações. Como precaução, pelo menos nos casos de doses mais elevadas, deve-se levar em conta a possibilidade de comprometimento das reações, e o paciente deve ser orientado a não dirigir, operar máquinas ou desempenhar atividades perigosas. Isto se aplica de forma particular à associação com uso de álcool.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

- Gravidez:

Não há dados adequados sobre o uso de butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada na gravidez.

Estudos pré-clínicos com o uso de butilbrometo de escopolamina em ratos e coelhos não demonstraram efeitos embriotóxicos ou teratogênicos.

A dipirona atravessa a barreira placentária. Estudos em animais não apresentaram sinais que pudessem sugerir que a dipirona tem efeitos teratogênicos.

Como não existe experiência suficiente em seres humanos, butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez; durante o segundo trimestre só deve ser utilizado se os benefícios previstos claramente compensarem os riscos.

Embora a dipirona seja apenas um leve inibidor da síntese de prostaglandinas, as possibilidades de fechamento prematuro do canal arterial (ductus arteriosus) e complicações perinatais como resultado de diminuição da agregação plaquetária na criança e na mãe não podem ser afastadas. Portanto, butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada está classificado na categoria D de risco na gravidez.

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

- Lactação:

A segurança de butilbrometo de escopolamina durante a lactação não foi estabelecida. Entretanto, não foram relatados efeitos adversos para o neonato.

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. Nenhum metabólito do fármaco foi encontrado após 48 horas da administração. A amamentação deve ser evitada durante o uso de dipirona, e por pelo menos 48 horas após a última dose.

- Fertilidade:

Nenhum estudo sobre efeito na fertilidade humana foi conduzido até o momento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada pode intensificar a ação anticolinérgica de medicamentos tais como antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopirâmida e outros anticolinérgicos (por ex. tiotropio, ipratrópio, compostos similares à atropina).

O uso concomitante de antagonistas da dopamina, como, por exemplo, metoclopramida, pode resultar numa diminuição da atividade de ambos os fármacos no trato gastrointestinal.

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada pode aumentar a ação taquicárdica dos agentes beta-adrenérgicos.

No caso de tratamento concomitante com ciclosporina, pode ocorrer diminuição nos níveis desta substância, e, por esta razão, devem ser monitorados.

Os efeitos do álcool e butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada podem ser potencializados quando usados concomitantemente.

O uso concomitante de butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada e clorpromazina pode causar hipotermia grave.

As pirazolonas podem causar interações com anticoagulantes orais captopril, lítio, metotrexato e triantereno. A eficácia de anti-hipertensivos e diuréticos pode ser afetada pelas pirazolonas. Não se sabe em que extensão a dipirona provoca estas interações.

Em pacientes diabéticos, os derivados pirazolônicos podem interferir nos ensaios enzimáticos de açúcar no sangue, quando realizados pelo método da glicose-oxidase.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade. O prazo de validade da solução injetável 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.

A solução injetável de butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada é uma solução límpida, incolor a levemente amarelada, isenta de partículas em suspensão.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada só deve ser administrado por via parenteral por injeção intravenosa lenta, cujo tempo da aplicação deve ser de, no mínimo, 5 minutos. O paciente deve permanecer em posição supina.

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada pode ser injetado por via intramuscular profunda, mas nunca por via subcutânea.

O uso intra-arterial inadvertido pode provocar necrose da área vascular distal. A solução deve ser aquecida à temperatura do corpo antes da injeção.

Precaução

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada só deve ser injetado por via intravenosa ou intramuscular. O uso intra-arterial inadvertido pode provocar necrose da área vascular distal.

Para injeção intramuscular as seguintes técnicas devem ser cuidadosamente observadas:

Local de injeção: Apenas no quadrante súpero-lateral (externo) das nádegas.

Direção: Direcionada sagitalmente para a crista ilíaca.

Profundidade: Uso de agulha suficientemente longa para assegurar que a injeção atinja os músculos.

Por causa de possíveis incompatibilidades butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada não deve ser misturado com outras medicações na mesma seringa.

Em adultos aplicar 1 ampola de 5 ml, até 2 - 3 vezes ao dia, com intervalo de 6 a 8 horas.

Cada ml da solução injetável contém 4 mg de butilbrometo de escopolamina e 500 mg de dipirona.

Devem estar presentes para a administração parenteral equipamentos adequados para tratamento em casos raros de choque.

A causa mais comum de queda crítica na pressão arterial e choque é a injeção muito rápida. Portanto a injeção intravenosa deve ser administrada **lentamente** (não mais do que 1 ml por minuto) com o paciente em posição supina. A pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória devem ser monitoradas.

Assumindo que uma queda não- alérgica da pressão arterial é dose-dependente, a indicação de doses superiores a 1 g de dipirona deve ser considerada de forma particularmente cuidadosa.

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada solução injetável pode ser misturado ou diluído em solução de glicose a 5%, solução salina a 0,9% ou solução de Ringer lactato. Como este tipo de mistura só permanece estável por um curto período, a solução deve ser administrada imediatamente.

Geral

butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada não deve ser usado por períodos prolongados ou em altas doses sem prescrição do médico ou do dentista.

Pacientes idosos

A dose deve ser diminuída para pacientes idosos, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

Comprometimento das condições gerais e do clearance de creatinina

A dose deve ser reduzida em pacientes com comprometimento da condição geral e do clearance de creatinina, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

Comprometimento das funções renal e hepática

Como a taxa de eliminação é diminuída na presença de comprometimento da função renal e hepática, deve ser evitada a administração repetida de doses elevadas. Não há necessidade de diminuir a dose de butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada se a sua utilização for por um curto período. Não há experiência com o uso em longo prazo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reações comuns (>1/100 e < 1/10): hipotensão, tontura, boca seca.
- Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): agranulocitose (incluindo casos fatais), leucopenia, erupção cutânea medicamentosa, reações cutâneas, distúrbios da acomodação visual, choque, dor no local de injeção, rubor.
- Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000): reação anafilática e reação anafilatóide principalmente após administração parenteral, asma em pacientes com síndrome de asma causada por analgésicos, erupção maculopapular.
- Reações muito raras (<1/10.000): trombocitopenia, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, flebite, insuficiência renal aguda, anúria, nefrite intersticial, proteinúria, oligúria e insuficiência renal.
- Reações com frequência desconhecida: sepse incluindo casos fatais, choque anafilático incluindo casos fatais principalmente após administração parenteral, dispnea, hipersensibilidade, disidrose, midríase, aumento da pressão intraocular, taquicardia, reações no local da injeção, hemorragia gastrointestinal, retenção urinária, cromatúria.

Agranulocitose e sepse subsequente, incluindo casos fatais; leucopenia e trombocitopenia são, presumivelmente reações imunológicas. Elas podem ocorrer mesmo que butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada tenha sido administrado em outras ocasiões sem complicações. Há sinais que sugerem que o risco de agranulocitose pode estar elevado se butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada for utilizado por mais de uma semana. A agranulocitose se manifesta na forma de febre, calafrios, dor orofaríngea, disfagia, estomatite, rinite, faringite, inflamação do trato genital e inflamação anal. Estes sinais podem ser mínimos em pacientes em uso de antibióticos. A linfadenopatia ou esplenomegalia pode ser leve ou ausente. A taxa de hemossedimentação pode estar acentuadamente aumentada; os granulócitos se encontram consideravelmente reduzidos ou totalmente ausentes. As contagens de hemoglobina, eritrócitos e plaquetas podem estar alteradas.

Em caso de deterioração imprevista do estado geral do paciente, se a febre não ceder ou reaparecer, ou se houver alterações dolorosas da mucosa oral, nasal e da garganta, recomenda-se enfaticamente que butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada seja imediatamente suspenso e que seja consultado um médico mesmo que os resultados dos exames laboratoriais ainda não estejam disponíveis.

Reações mais leves (por exemplo, reações cutâneas e nas mucosas, como prurido, sensação de queimação, eritema, edema assim como dispnea e distúrbios gastrointestinais) podem levar a reações mais graves (por exemplo urticária generalizada, angioedema grave com envolvimento da região laríngea, broncoespasmo grave, arritmia, diminuição da pressão arterial com eventual aumento inicial da pressão arterial). butilbrometo de escopolamina + dipirona monoidratada deve, portanto, ser imediatamente suspenso se ocorrerem reações cutâneas. Em caso de reações cutâneas graves, consultar imediatamente um médico.

Podem ocorrer reações anafiláticas durante ou imediatamente após a injeção, porém estas também podem aparecer algumas horas após a injeção. Entretanto em geral as reações ocorrem na primeira hora após a administração. O tratamento apropriado deve ser iniciado logo que surgirem sinais/sintomas de anafilaxia.

Reações de hipotensão que ocorrem durante ou após o uso podem ser induzidas pela medicação, e não se comportam de forma relacionada com sinais de reações anafilatóides e/ou anafiláticas. Estas reações podem levar a grave queda da pressão arterial. A injeção intravenosa rápida aumenta o risco de reações de hipotensão.

Em caso de aumento da temperatura após injeção muito rápida, pode haver uma queda crítica e dose-dependente na pressão arterial sem qualquer outro sinal de intolerância à medicação.

A excreção de ácido rubazônico, um metabólito inativo da dipirona, pode produzir uma coloração avermelhada na urina, que desaparece com a descontinuação do tratamento.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

butilbrometo de escopolamina

Em casos de superdose podem ser observados efeitos anticolinérgicos.

dipirona monoidratada

Após superdose aguda foi observado, náusea, vômitos, dor abdominal, comprometimento da função renal/insuficiência renal aguda (como nefrite intersticial), retenção urinária, parada respiratória, lesão hepática e, em casos raros, sintomas do sistema nervoso central (tonturas, sonolência, coma, estado de agitação, convulsões, espasmos clônicos), queda da pressão arterial ou mesmo choque, taquicardia, retenção de sódio e água com edema pulmonar em cardiopatas.

Após doses muito altas, a eliminação de ácido rubazônico pode provocar alteração avermelhada na cor da urina.

Tratamento

butilbrometo de escopolamina

Se necessário, administrar medicamentos parassimpaticomiméticos. Deve-se procurar com urgência orientação de um oftalmologista no caso de glaucoma.

As complicações cardiovasculares devem ser tratadas segundo os princípios terapêuticos usuais. Em caso de paralisia respiratória, deve ser considerada intubação ou respiração artificial. Pode ser necessário cateterização vesical em caso de retenção urinária. Além disto, devem ser usadas, conforme necessárias, medidas adequadas de suporte.

013041

[Handwritten signature]

dipirona monoidratada

Não se conhece qualquer antídoto específico para dipirona. Se a administração de dipirona foi recente, podem ser administradas medidas que reduzem a absorção (como carvão ativado) com intuito de limitar a absorção pelo organismo. O principal metabólito (4-MAA) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

O tratamento da intoxicação e prevenção de complicações graves pode necessitar de monitoramento e tratamento intensivo generalizado e específico.

Medidas agudas em caso de intolerância grave ao medicamento (choque):

Aos primeiros sinais (como reações cutâneas de urticária e rubor, inquietação, cefaleia, sudorese profusa, náusea), cessar imediatamente a administração. Deixar a agulha na veia ou estabelecer um acesso venoso.

Além das medidas usuais de emergência como inclinar a cabeça e a parte superior do corpo para trás, mantendo as vias aéreas livres e administrando oxigênio, pode também ser necessário administrar simpaticomiméticos, expansores de volume ou glicocorticoides.

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

M.S.: 110850026

Farm. Resp.: Dr. A. F. Sandes - CRF-CE nº 2797

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.

Rod. Dr. Antônio Lirio Callou, KM 02.

Barbalha - CE - CEP 63.180-000

CNPJ. 06.628.333/0001-46

Indústria Brasileira

SAC: 0800-2802828

Venda sob prescrição médica.

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 23/06/2014.



[Handwritten signatures and initials]

013042

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/07/2014	0621862/14-8	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (4 mg/ml + 500 mg/ml). Embalagens com 100 ampolas de vidro transparente de 5mL, 50 ampolas de vidro transparente de 5mL e 3 ampolas de vidro transparente de 5mL.
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	- Correção da descrição da embalagem primária. - Inclusão de informações referentes aos cuidados de conservação.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável (4 mg/ml + 500 mg/ml). Embalagens com 100 ampolas de vidro âmbar de 5mL, 50 ampolas de vidro âmbar de 5mL e 3 ampolas de vidro âmbar de 5mL.

013043

[Handwritten signature]



121

butilbrometo de escopolamina

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA

Solução Injetável

20mg/ml

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
butilbrometo de escopolamina 20mg/mL
 Medicamento Genérico, Lei Nº 9.787, de 1999



APRESENTAÇÕES

Solução injetável, límpida, incolor, estéril e apirogênica.

Apresentações: Solução injetável 20mg/mL: Caixa com 50 ampolas de vidro âmbar com 1 mL.

Solução injetável 20mg/mL: Caixa com 100 ampolas de vidro âmbar com 1 mL.

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 1 ml de butilbrometo de escopolamina contém 20 mg de butilbrometo de escopolamina, correspondentes a 13,78 mg de escopolamina.

Excipientes: Cloreto de Sódio e Água para injetáveis qsp.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

butilbrometo de escopolamina é indicado para o tratamento sintomático de cólicas agudas dos tratos gastrintestinal e geniturinário, assim como cólicas e discinesias das vias biliares. butilbrometo de escopolamina, solução injetável é ainda indicado como auxiliar em procedimentos diagnósticos e tratamentos, nos quais o espasmo pode constituir um problema, por exemplo, em endoscopia gastrintestinal e radiologia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo conduzido para avaliar o efeito analgésico de 20 mg intravenoso de butilbrometo de escopolamina em cólica biliar, foram avaliados 32 pacientes (26 mulheres e 6 homens, com idade média de 47 anos, variando entre 38-55 anos) alocados aleatoriamente para butilbrometo de escopolamina ou tenoxicam. A intensidade da dor foi avaliada em escala de 5 pontos. Os resultados, no grupo de butilbrometo de escopolamina, foram: 7 (43,24%) dos 16 pacientes tiveram melhora significativa da dor na avaliação de 30 minutos e outros 3 pacientes (18,75%) aos 60 minutos. Em acompanhamento de 24 horas, 4 (25%) pacientes tiveram que recorrer a medicação de resgate (petidina) e desenvolveram colecistite. Os autores concluem que ambos os tratamentos foram rápidos no alívio da dor abdominal de origem biliar.¹

Em estudo que envolveu 104 pacientes, ao todo, sofrendo de dor em cólica classificada como severa ou excruciante devido a cálculo das vias urinárias altas confirmado, 33 pacientes foram alocados aleatoriamente para receber butilbrometo de escopolamina injetável (20 mg IV) em estudo multicêntrico, com observador cego, randomizado em oito centros na Alemanha. Foi utilizada a escala visual analógica (EVA) para medir a intensidade da dor. O SIDP (início de ação) para butilbrometo de escopolamina foi de 16,22 + 15,4 minutos. Eventos adversos foram relatados em 4 pacientes do grupo butilbrometo de escopolamina.²

1- Al-Waili, N. The analgesic effect of intravenous tenoxicam in symptomatic treatment of biliary colic: a comparison with hyoscine N-butylbromide. 1998; v.10: 475-479)

2- Stankov, G. Double blind study with dipyrone versus tramadol and butylscopolamine in acute renal colic pain. 1994; v.3: 155-161

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

butilbrometo de escopolamina exerce atividade espasmolítica sobre a musculatura lisa do trato gastrintestinal, geniturinário e vias biliares. O butilbrometo de escopolamina, como um derivado de amônio quaternário, não atravessa a barreira hemato-encefálica e, deste modo, não produz efeitos colaterais anticolinérgicos sobre o Sistema Nervoso Central. A ação anticolinérgica periférica resulta de uma ação bloqueadora sobre os gânglios intramurais das vísceras ocas, assim como de uma atividade antimuscarínica.

Farmacocinética

Absorção e distribuição

Após a administração intravenosa, o butilbrometo de escopolamina é rapidamente distribuído para os tecidos ($t_{1/2\text{ alfa}} = 4\text{ min}$, $t_{1/2\text{ beta}} = 29\text{ min}$). O volume de distribuição é de 128 litros (correspondentes a aproximadamente 1,7 L/kg). Devido a sua alta afinidade pelos receptores muscarínicos e nicotínicos, o butilbrometo de escopolamina é distribuído principalmente nas células musculares das regiões abdominal e pélvica, assim como nos gânglios intramurais dos órgãos abdominais. A ligação do butilbrometo de escopolamina às proteínas plasmáticas (albumina) é de aproximadamente 4,4%.

Estudos em animais demonstram que o butilbrometo de escopolamina não atravessa a barreira hematoencefálica, mas não há dados clínicos disponíveis sobre este efeito. Observou-se que o butilbrometo de escopolamina (1mM) pode interagir com o transporte de colina (1,4 nM) em células epiteliais da placenta humana in vitro.

Demonstrou alívio das dores das cólicas das vias biliares em 30 minutos e das cólicas renais (dos rins) em 16 minutos após uso injetável.

Metabolismo e eliminação

A principal rota metabólica é a hidrólise da ligação éster. A meia-vida da fase final de eliminação ($t_{1/2\text{ gama}}$) é de cerca de 5 horas. A depuração total é de 1,2 L/min. Estudos clínicos com butilbrometo de escopolamina marcado com radioisótopo mostram que após a injeção endovenosa 42 a 61% da dose radioativa é excretada na urina e 28,3 a 37% nas fezes.

A porção de princípio ativo inalterado excretado na urina é de aproximadamente 50%. Os metabólitos excretados pela via renal ligam-se fracamente aos receptores muscarínicos e, por essa razão, acredita-se que não contribuem para o efeito do butilbrometo de escopolamina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

butilbrometo de escopolamina, solução injetável é contraindicado nos seguintes casos:

- pacientes com hipersensibilidade conhecida ao butilbrometo de escopolamina ou a qualquer componente da fórmula
- glaucoma de ângulo fechado não tratado,
- hipertrofia prostática com retenção urinária
- estenoses mecânicas no trato gastrointestinal
- taquicardia
- megacólon
- miastenia gravis

A administração de butilbrometo de escopolamina, solução injetável é contraindicada por via INTRAMUSCULAR em pacientes em tratamento com anticoagulantes, uma vez que pode ocorrer hematoma intramuscular. Nesses pacientes devem ser utilizadas as vias subcutânea e intravenosa.

butilbrometo de escopolamina não é indicado na diarreia aguda ou persistente da criança.

butilbrometo de escopolamina é contraindicado para uso por idosos especialmente sensíveis aos efeitos secundários dos antimuscarínicos, como secura da boca e retenção urinária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Caso a dor abdominal severa e de causa desconhecida persista ou piore, ou esteja associada a sintomas como febre, náusea, vômito, alteração da motilidade gastrointestinal, aumento da sensibilidade abdominal, queda da pressão arterial, desmaio, ou presença de sangue nas fezes, é necessário realizar o diagnóstico apropriado para investigar a etiologia dos sintomas.

A elevação na pressão intra-ocular pode ocorrer devido a administração de agentes anticolinérgicos, tais como butilbrometo de escopolamina, em pacientes com glaucoma de ângulo fechado não diagnosticado e, portanto, não tratado. Portanto, os pacientes que sentirem dor ou apresentarem olhos vermelhos com perda de visão após a injeção de butilbrometo de escopolamina, devem procurar imediatamente um oftalmologista.

Casos de anafilaxia, incluindo episódios de choque, foram observados após administração parenteral de butilbrometo de escopolamina. Assim como com todos os fármacos que causam tais reações, os pacientes que receberem butilbrometo de escopolamina solução injetável devem permanecer sob observação.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas até o momento. Entretanto, deve-se comunicar aos pacientes que eles podem apresentar efeitos indesejáveis, como distúrbio na acomodação visual e tontura durante o tratamento com butilbrometo de escopolamina. Por isso, recomenda-se cautela ao dirigir carros ou operar máquinas. Caso o paciente apresente distúrbio na acomodação visual ou tontura, ele deve evitar atividades potencialmente perigosas, como dirigir ou operar máquinas.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Existem poucos dados disponíveis sobre o uso de butilbrometo de escopolamina em mulheres grávidas. Em relação à toxicidade reprodutiva, estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos.

butilbrometo de escopolamina 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.

Não há informações suficientes sobre a excreção de butilbrometo de escopolamina e seus metabólitos no leite humano.

Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de butilbrometo de escopolamina durante a gravidez e a lactação.

Nenhum estudo sobre efeito na fertilidade humana foi conduzido até o momento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

butilbrometo de escopolamina pode intensificar a ação anticolinérgica de medicamentos tais como antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina), tetracíclicos (mirtazapina, mianserina), anti-histamínicos (prometazina, dexclorfeniramina, hidroxizina), antipsicóticos (clorpromazina, flufenazina, haloperidol), quinidina, amantadina, disopiramida e outros anticolinérgicos (como tiotrópio, ipratrópio, compostos similares à atropina).

O uso concomitante de antagonistas da dopamina, como a metoclopramida, pode resultar em uma diminuição da atividade de ambos os fármacos no trato gastrointestinal.

butilbrometo de escopolamina pode aumentar a ação taquicárdica dos agentes beta-adrenérgicos (como salbutamol, fenoterol, salmeterol).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade. O prazo de validade da solução injetável 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.

butilbrometo de escopolamina solução injetável é um líquido límpido, incolor, estéril e apirrogênica, isenta de partículas em suspensão e acondicionado em ampola de vidro âmbar

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

SP

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

butilbrometo de escopolamina, solução injetável deve ser administrado lentamente por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. As doses recomendadas são:

- Adultos e adolescentes acima de 12 anos: 1 a 2 ampolas de butilbrometo de escopolamina (20-40 mg), que pode ser administrado várias vezes ao dia. Não exceder a dose diária máxima de 5 ampolas (100 mg).
- Lactentes e crianças menores de 12 anos: em casos graves, 0,3 mg a 0,6 mg/kg de peso corpóreo, que pode ser administrado várias vezes ao dia. Não exceder a dose máxima diária de 1,5 mg/kg de peso corpóreo.

butilbrometo de escopolamina não deve ser administrado de forma contínua ou por períodos prolongados sem que a causa da dor abdominal seja investigada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muitos dos efeitos indesejáveis de butilbrometo de escopolamina podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas. Em geral, os eventos são leves e desaparecem espontaneamente.

- Reações comuns (>1/100 e <1/10): distúrbios da acomodação visual, taquicardia, tontura, boca seca,
- Reações com frequência desconhecida*: hipersensibilidade, reações anafiláticas, choque anafilático incluindo ocorrências fatais, dispnéia, reações cutâneas, urticária, rash, eritema, prurido, diminuição da pressão arterial, rubor, disidrose, retenção urinária, midríase, aumento da pressão intraocular. * Essas reações adversas foram observadas nas experiências pós-comercialização. A frequência não é maior que comum (3/185), mas deve ser menor, com 95% de certeza. Não é possível uma estimativa precisa da frequência, uma vez que as reações adversas não ocorreram no banco de dados do estudo clínico com 185 pacientes.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Em caso de superdose, podem ser observados efeitos anticolinérgicos.

Tratamento

Fármacos parassimpaticomiméticos devem ser administrados, se necessário. Em casos de glaucoma, o oftalmologista deve ser consultado com urgência. Complicações cardiovasculares devem ser tratadas conforme os princípios terapêuticos habituais. Em caso de parada respiratória, intubação e respiração artificial devem ser consideradas. Se houver retenção urinária pode ser necessário o cateterismo vesical. Adicionalmente, medidas de suporte apropriadas devem ser usadas quando necessário.

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

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.1085.0043

Farm. Resp.: Dr. A. F. Sandes - CRF-CE nº 2797

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.

Rod. Dr. Antônio Lirio Callou, KM 02.

Barbalha - CE - CEP 63.180-000

CNPJ. 06.628.333/0001-46

Indústria Brasileira

SAC: 0800-2802828

Venda sob prescrição médica.



Handwritten signatures and initials in the bottom right corner, including a circled 'M' and several scribbles.

013047

[Handwritten signature]

157

ACU FRESH

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Solução Oftálmica
5mg/mL

[Handwritten signature]

V.00_03/2017

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

**MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL**

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Acu Fresh

carmelose sódica 0,5%

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Solução Oftálmica Estérel de 5mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco plástico gotejador com 10mL.

VIA TÓPICA OCULAR**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO:**

Cada mL (22 gotas) da solução oftálmica contém:

carmelose sódica.....5,0mg

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Acu Fresh é indicado para o tratamento da melhora da irritação, ardor e secura dos olhos, que podem ser causadas pela exposição ao vento, sol, calor, ar seco, e também como protetor contrairritações oculares.

É também indicado como lubrificante e re-umidificante durante o uso de lentes de contato para aliviar o ressecamento, irritação, desconforto e coceira.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os indivíduos com olho seco foram incluídos em um estudo de grupos paralelos de 3 meses, randomizado, para comparar a segurança e eficácia de Refresh OPTIVE, carmelose sódica e Systane.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos em relação à incidência dos eventos adversos relacionados ao tratamento, sendo que nenhum evento foi considerado sério.

No grupo tratado com carmelose sódica, houve melhora estatística e clinicamente significativa observada pelos resultados obtidos no questionário Index da Doença para Superfície Ocular (OSDI), nos sintomas de secura ocular, teste de Schirmer, estabilidade do filme lacrimal, manchas na córnea e conjuntiva e na avaliação do conforto observado nas visitas de acompanhamento.

Os questionários de conforto e aceitabilidade indicaram que carmelose sódica foi aceito pela maioria dos indivíduos do estudo, em todos os aspectos avaliados¹.

Referências bibliográficas

¹ Study AG9689-001: A Multi-Center, Double-Masked, Randomized, Parallel-Group Study to Compare the Efficacy and Safety of an Investigational Multi-Dose Lubricant Eye Drop with Refresh Tears® and Systane® Lubricant Eye Drops for Three Months in Subjects with Dry Eye. Allergan, 2009.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acu Fresh contém uma série de substâncias que lhe conferem semelhança com a lágrima natural.

O princípio ativo, a carmelose sódica (carboximetilcelulose sódica ou CMC), combina-se com as próprias lágrimas do paciente para proporcionar melhora imediata da irritação, ardor e secura ocular, que podem ser causados por exposição ao vento, sol, calor, ar seco e proporciona maior conforto durante o uso de lentes de contato. O modo de ação do CMC como lubrificante é completamente mecânico para cobrir e proteger a superfície ocular. Não há atividade farmacológica.

Propriedades Farmacocinéticas

Não foram realizados estudos farmacocinéticos clínicos ou não clínicos. A CMC é farmacologicamente inerte e devido ao seu alto peso molecular, não é esperado que seja absorvida sistemicamente após a administração tópica de **Acu Fresh**.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Acu Fresh é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade à carmelose sódica ou a qualquer um dos componentes do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acu Fresh é de uso tópico ocular.

Para evitar a contaminação ou possíveis danos ao olho, orientar o paciente a não tocar com a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer. Fechar bem o frasco depois de usar.

Acu Fresh não deve ser utilizado caso haja sinais de violação e/ou danificações do frasco. Não utilizar se ocorrer modificação da coloração da solução ou se a solução se tornar turva.

Em caso de aparecimento de dor, alterações da visão, ou se ocorrer piora ou persistência da vermelhidão, ou da irritação dos olhos, descontinuar o tratamento e orientar o paciente a procurar auxílio médico.

Não utilizar medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Não há dados sobre o uso de carmelose sódica durante a gravidez e lactação em humanos. Os estudos em animais não apresentaram efeitos nocivos com CMC.

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

Este medicamento também não foi estudado em mulheres durante a amamentação. Contudo, como CMC não é absorvido sistemicamente, não há potencial conhecido para excreção em leite humano.

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de **Acu Fresh** não foi avaliada em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças em relação a segurança e eficácia do medicamento entre pacientes idosos e adultos.

Pacientes que utilizam mais de um medicamento oftálmico

Quando mais de um colírio estiver sendo utilizado pelo paciente, deve ser respeitado o intervalo de pelo menos cinco minutos entre a administração dos medicamentos.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Se os pacientes apresentarem visão borrada transitória, devem ser advertidos a esperar até que a visão normalize antes de conduzir ou utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações da carmelose sódica com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Acu Fresh deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade: 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.

Após aberto, válido por 60 dias.

Características físicas e organolépticas:

Acu Fresh apresenta-se na forma de solução límpida, incolor e isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose usual é de 1 a 2 gotas no(s) olho(s) afetado(s), tantas vezes quantas forem necessárias.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas nos estudos clínicos realizados com carmelose sódica, por ordem de frequência foram:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): irritação, queimação e desconforto ocular, distúrbios visuais.

Reação incomum (> 1/1000 e 1/100): secreção nos olhos, dor nos olhos, prurido ocular e hiperemia palpebral.

Outras reações adversas relatadas após a comercialização de carmelose sódica foram: sensação de corpo estranho nos olhos, hiperemia ocular, hipersensibilidade incluindo alergia ocular com sintomas de inchaço dos olhos, edema ou eritema da pálpebra.

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

10. SUPERDOSE
V. 00_03/2017

013051

[Handwritten signature]

Não há relatos de superdose. A carmelose sódica é farmacologicamente inerte e não deve ser absorvida sistemicamente, portanto não causa problemas oculares ou sistêmicos mesmo quando aplicado em doses excessivas, não havendo condutas especiais nesses casos.

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

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica

VENDA SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA

N.º do lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: **VIDE CARTUCHO.**

Registro M.S. nº 1.5423.0230

Farm. Resp.: Rafaella C. A. Chimiti - CRF-GO nº 4262

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS - GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080



[Handwritten signature]
v. 00_03/2017

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Anexo B
Histórico de Alteração para a 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 da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/03/2017	---	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	---	---	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	---	Inclusão Inicial	VPS	5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML

013052



V.00_03/2017



013053

[Handwritten mark]

J96

cetoconazol

“Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999”

NATIVITA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

SHAMPOO 20 MG/ML

[Handwritten marks]

cetoconazol

“Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999”

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Forma Farmacêutica e Apresentações:**

Shampoo 20 mg/mL: frasco com 100 mL. Embalagem com 1 e 80 frascos.

USO ADULTO**USO TÓPICO****Composição:**

Cada mL do shampoo contém: 20mg de cetoconazol e veículo (lauriletersulfato de sódio, cocoamidopropilbetaína, dietanolamina cocamida, essência, corante vermelho, metilparabeno, álcool etílico, ácido cítrico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio e água purificada q.s.p. 1 mL)

II - INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O **cetoconazol** shampoo é indicado para tratamento de dermatite seborreica do couro cabeludo em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Peter e cols. [1] conduziram um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado com placebo para avaliar a eficácia e segurança do xampu com cetoconazol 2% no tratamento da caspa e dermatite seborreica do couro cabeludo moderada a severa, em 575 pacientes. Tratamento ativo e placebo foram administrados duas vezes por semana, e as avaliações foram feitas a cada 2 semanas. Resposta excelente foi observada em 88% dos pacientes tratados com xampu de cetoconazol. Estes pacientes passaram a usar o xampu com cetoconazol 2% ou placebo a cada uma ou duas semanas, como profilaxia da dermatite seborreica. A taxa de recorrência foi de 47% nos pacientes tratados com placebo e de apenas 19% no grupo tratado com xampu com cetoconazol 2%. A tolerabilidade ao tratamento foi excelente.

Carr e cols. [2] avaliaram a resposta ao tratamento com xampu de cetoconazol 2% em 20 pacientes com dermatite seborreica do couro cabeludo, em um estudo cruzado controlado com placebo. Observou-se melhora da descamação e prurido no couro cabeludo nos pacientes tratados com xampu de cetoconazol 2%, e nenhuma reposta no grupo placebo.

O xampu com cetoconazol 2% foi comparado com o xampu com miconazol 2% em 274 pacientes com dermatite seborreica do couro cabeludo. Os tratamentos foram administrados duas vezes por semana, por quatro semanas. O desfecho primário do estudo foi a variação da Escala de Sintomas da Dermatite Seborreica (SSSD, *Symptom Scale of Seborreic Dermatitis*), que foi avaliada a cada 2 semanas. Também foram avaliados eventos adversos. Não se observou diferença estatisticamente significativa na melhora do SSSD nos dois braços de tratamento ($P=0,509$).

Segundo a avaliação realizada pelo investigador, 91,5% dos pacientes tratados com xampu com cetoconazol e 90,3% daqueles tratados com xampu com miconazol, a tolerabilidade foi considerada boa ou muito boa. Para a avaliação realizada pelo paciente, os números foram 86% e 86,9% para cetoconazol e miconazol, respectivamente. O estudo concluiu que os dois tratamentos foram equivalentes em termos de eficácia e segurança [3].

O xampu de cetoconazol 2% foi comparado com um xampu com sulfeto de selênio 2,5% e com placebo em um estudo envolvendo 246 pacientes com caspa moderada a grave. Os dois tratamentos ativos foram superiores ao placebo, mas o xampu com cetoconazol 2% foi superior ao sulfeto de selênio 2,5%. Todos os 9 eventos adversos observados ocorreram no grupo tratado com sulfeto de selênio [4].

Referências Bibliográficas

1. Peter RU, Richarz-Barthauer U: **Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrhoeic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebocontrolled trial.** *The British journal of dermatology* 1995, **132**(3):441-445.
2. Carr MM, Pryce DM, Ive FA: **Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole: I. Response of seborrhoeic dermatitis of the scalp to topical ketoconazole.** *The British journal of dermatology* 1987, **116**(2):213-216.

3. Buechner SA: **Multicenter, double-blind, parallel group study investigating the non-inferiority of efficacy and safety of a 2% miconazole nitrate shampoo in comparison with a 2% ketoconazole shampoo in the treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp.** *The Journal of dermatological treatment* 2014, **25**(3):226-231.
4. Danby FW, Maddin WS, Margesson LJ, Rosenthal D: **A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff.** *Journal of the American Academy of Dermatology* 1993, **29**(6):1008-1012.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O **cetoconazol** shampoo é um medicamento indicado para o tratamento de infecções do couro cabeludo causadas por fungos e leveduras.

O **cetoconazol** shampoo possui como princípio ativo o cetoconazol, um derivado imidazólico, que apresenta potente atividade antimicótica com efeito fungistático sobre fungos e leveduras, como por exemplo, o *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum* spp, *Candida*, *Pityrosporum*, quando aplicado topicamente.

O **cetoconazol** shampoo alivia prurido e descamação, que geralmente ocorrem em casos de dermatite seborreica.

Propriedades farmacocinéticas

A absorção percutânea do **cetoconazol** shampoo é insignificante, pois a concentração no sangue, mesmo após uso de longo prazo, ficou abaixo do limite de detecção dos métodos de análise (≤ 5 nanogramas/mL). Portanto, não se pode esperar efeito sistêmico.

Dados de Segurança Pré-clínicos

Não há dados pré-clínicos considerados relevantes para a avaliação de segurança do **cetoconazol** aplicado topicamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cetoconazol é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes que estiveram em tratamento prolongado com corticosteroides tópicos, recomenda-se que a terapia com esteroides seja suspensa gradualmente por um período de 2 a 3 semanas, enquanto se usa o **cetoconazol** shampoo para evitar um efeito rebote potencial.

Evite o contato com os olhos. Se isso ocorrer, enxágue os olhos com água.

Gravidez e Amamentação

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas ou lactantes.

As concentrações plasmáticas de **cetoconazol** não foram detectáveis após uma administração tópica de **cetoconazol** shampoo no couro cabeludo de humanos não grávidos. Foram detectados níveis plasmáticos após uma administração tópica de **cetoconazol** shampoo no corpo inteiro.

Não existem riscos conhecidos associados ao uso do de **cetoconazol** shampoo durante a gravidez ou lactação.

Caso ocorra gravidez ou a paciente esteja amamentando, o médico deverá ser informado.

Categoria "C" de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há nenhuma interação medicamentosa conhecida com o uso do **cetoconazol** shampoo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cetoconazol shampoo deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 - 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade de **Cetoconazol** shampoo é de 24 meses após a 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.

Características físicas e organolépticas

Cetoconazol shampoo é um líquido viscoso de coloração avermelhada com aroma característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Lavar as áreas afetadas com o **cetoconazol** shampoo, deixar agir e enxaguar após um período de ação de 3-5 minutos.

Para o tratamento de dermatite seborréica o **cetoconazol** shampoo deve ser utilizado duas vezes por semana por 2-4 semanas.

Em casos de profilaxia da dermatite seborreica o **cetoconazol** shampoo deve ser utilizado 1 vez por semana ou 1 vez a cada 2 semanas

9. REAÇÕES ADVERSAS

Avaliou-se a segurança do cetoconazol shampoo 20 mg/mL em 2.980 indivíduos que participaram de 22 estudos clínicos. Administrou-se topicamente cetoconazol shampoo no couro cabeludo e/ou pele. Com base nos dados de segurança reunidos a partir desses estudos clínicos, não houve reações adversas relatadas com incidência $\geq 1\%$.

A seguinte lista mostra as reações adversas que têm sido relatadas com o uso de cetoconazol shampoo a partir tanto do estudo clínico quanto das experiências pós-comercialização. As categorias de frequência exibidas usam a seguinte convenção:

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

Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

Muito raras ($< 1/10.000$);

Desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados de estudos clínicos disponíveis).

Distúrbios do Sistema Nervoso

Incomuns: Disgeusia

Infecções e Infestações

Incomuns: Foliculite

Distúrbios Oculares

Incomuns: Irritação ocular

Aumento de lacrimejamento

Distúrbios Cutâneos e de Tecido Subcutâneo

Incomuns: Acne

Alopecia

Dermatite por contato

Pele seca

Textura anormal do cabelo

Exantema

Sensação de queimação da pele

Distúrbio cutâneo

Esfoliação cutânea

Desconhecidos: Urticária

Alterações da cor do cabelo

Distúrbios Gerais e Afecções em Local de Administração

Incomuns: Eritema em local de aplicação

Irritação em local de aplicação

Hipersensibilidade em local de aplicação

Prurido em local de aplicação

Pústulas em local de aplicação

Reação em local de aplicação

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

10. SUPERDOSE

Caso **cetoconazol** shampoo seja ingerido acidentalmente, devem ser realizadas medidas de suporte e sintomáticas.

Para evitar aspiração, não se deve promover êmese ou lavagem gástrica.

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

III- DIZERES LEGAIS

013057

[Handwritten signature]

MS 1.4761.0020
Farm. Resp.: Dra. Emiliana da Matta Faria – CRF/MG nº31555

Nativita Indústria e Comércio Ltda.
Rua Paracatu, 1320 - Bandeirantes - Juiz de Fora /MG
CNPJ 65.271.900/0001-19
Indústria Brasileira
SAC 0800 2853431
www.nativita.ind.br



Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica

[Handwritten signatures and initials]



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação / petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
N/A	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	26/08/2014	26/08/2014	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.
N/A	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	20/05/2015	20/05/2015	Atualização de texto de bula conforme bula padrão. Alteração do Item III- DIZERES LEGAIS



013059

[Handwritten signature]

197

CIPROFIBRATO

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

Comprimido

100mg

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

V.00_05/2017

[Handwritten signature]

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

ciprofibrato

Medicamento genérico, Lei nº 9.787 de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido de 100mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

ciprofibrato.....100mg

Excipientes: amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, talco, óleo vegetal hidrogenado, hipromelose, dióxido de silício e água purificada.

1. INDICAÇÕES

O **ciprofibrato** é indicado como adjunto à dieta e outros tratamentos não farmacológicos (por exemplo, exercício, redução de peso) nos seguintes casos:

- tratamento de hipertrigliceridemia severa isolada
- hiperlipidemia mista quando a estatina ou outro tratamento eficaz são contraindicados ou não são tolerados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de ciprofibrato foi confirmada por Cattin L. et al. em seu estudo multicêntrico aberto envolvendo 127 pacientes portadores de hiperlipidemia primária resistente, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mista. O uso de ciprofibrato por esses pacientes, por 12 semanas, apresentou redução em todos os níveis hiperglicêmicos, inclusive apresentando aumento nos níveis de HDL, apresentando boa tolerância pelos pacientes. Farnier M. et al. comprovou a eficácia e segurança de ciprofibrato em sua publicação, um estudo aberto multicêntrico envolvendo 170 pacientes com hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia por 8 semanas. O resultado foi a diminuição dos parâmetros aumentados e com boa tolerabilidade.

Oro L. et al. também comprovou a eficácia do ciprofibrato em seu estudo com 102 pacientes acompanhados por 12 anos em média, todos portadores de colesterol total e triglicérides aumentados. Silva J.M. et al. comprovou também a eficácia do ciprofibrato em um estudo aberto envolvendo 40 pacientes portadores de hiperlipidemia primária resistente, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mista com administração de ciprofibrato por 6 meses, comprovando sua elevada eficácia hipolipemiante. Bruckert E. et al. também confirmou a eficácia do ciprofibrato na diminuição de triglicérides e colesterol sérico, sendo utilizado por 30 dias.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Este medicamento contém o ciprofibrato ou ácido 2-(4-(2,2-diclorociclopropil)fenoxi)-2-metil-propanoico. O ciprofibrato é um modulador lipídico de amplo espectro. É um complemento eficaz da dieta no controle de concentrações elevadas do colesterol LDL e VLDL e dos triglicerídeos. O ciprofibrato aumenta o nível do colesterol HDL.

O ciprofibrato é um derivado do ácido fibríco com propriedades de redução de lípidos. Investigações moleculares revelaram que os fibratos ativam um grupo de receptores nucleares conhecidos como PPAR α (peroxisome proliferator activated receptors). Esta ativação resulta em aumento da síntese de HDL-c, acelera o *clearance* do LDL-c, acelera o catabolismo do triglicerídeo rico em lipoproteína e VLDL e diminui a produção de triglicerídeos. Estas alterações esclarecem porque os fibratos exercem impacto muito maior na diminuição do nível de triglicerídeos e aumento dos valores do HDL-c com nenhuma modificação ou discreto aumento da concentração do LDL-c quando comparado com as estatinas. Estas modificações poderiam provavelmente justificar alguns dos efeitos antiaterogênicos dos fibratos.

Os fibratos modulam a expressão genética, inibindo a transcrição de apo CIII que tem ação inibidora sobre a lipase lipoproteica, favorecendo com esta inibição a diminuição dos triglicerídeos. A indução da β -oxidação com uma concomitante diminuição da síntese de ácidos graxos pelos fibratos resulta em menor disponibilidade de ácidos graxos para a síntese de triglicerídeos, um processo que é amplificado pela inibição do hormônio sensível a lipase no tecido adiposo pelo fibrato.

O tratamento com fibratos resulta na formação de LDL com alta afinidade para o LDL receptor, que são então, catabolizados rapidamente.

A redução de lípidos neutros (éster de colesterol e triglicérides) trocados entre o VLDL e o HDL pode resultar na diminuição dos níveis de triglicerídeos.

Os fibratos aumentam a produção de apo AI e apo AII no fígado o que pode contribuir para o aumento da concentração de HDL plasmático.

Há evidência de que o tratamento com fibratos pode reduzir os eventos de doença cardíaca coronariana, mas não mostrou reduzir todas as causas de mortalidade na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular.

Farmacocinética

A absorção do ciprofibrato na espécie humana é rápida e quase completa. A concentração plasmática máxima é alcançada em cerca de 1 hora em pacientes em jejum, ou com retardo de 2 a 3 horas em pacientes alimentados. A meia vida terminal, determinada em voluntários por estudo com isótopo C_{14} , foi de $88,6 \pm 11,5$ horas. A meia-vida de eliminação em pacientes com insuficiência renal moderada foi levemente aumentada comparada com indivíduos saudáveis (116,7 horas comparado com 81,1 horas). Em pacientes com insuficiência renal severa, foi notado um aumento significativo (171,9 horas).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **ciprofibrato** é contraindicado em casos de:

- insuficiência hepática severa;
- insuficiência renal severa;
- gravidez e lactação;
- associação com outros fibratos (por exemplo: clorofibrato, bezafibrato, genfibrozila e fenofibrato);
- hipersensibilidade ao ciprofibrato ou a qualquer componente do produto;

- devido à presença de lactose, esta medicação é contraindicada em pacientes com deficiência de lactase, galactosemia ou síndrome de má absorção de glicose e galactose.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave ou insuficiência renal grave.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mialgia/Miopatia:

- Os pacientes devem ser instruídos a informar prontamente o médico sobre a ocorrência de mialgia, desconforto ou fraqueza muscular. Em pacientes com esses sintomas, os níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK) devem ser imediatamente avaliados e o tratamento deve ser descontinuado caso seja diagnosticada miopatia ou se os níveis de CPK estiverem muito altos.

- Os eventos musculares parecem ser relacionados à dose e, portanto, a dose diária de 100mg não deve ser excedida.

- Como com outros fibratos, o risco de rabdomiólise e mioglobulinúria pode ser aumentado se o ciprofibrato for utilizado em associação com outros fibratos ou inibidores da HMG CoA redutase (vide Contraindicações e Interações medicamentosas).

Pacientes com hipotireoidismo basal podem apresentar dislipidemia secundária e, portanto, esse distúrbio deve ser diagnosticado e corrigido antes de qualquer tratamento medicamentoso. Além disso, o hipotireoidismo pode ser um fator de risco para a miopatia.

Associação com tratamento anticoagulante oral: o tratamento concomitante com anticoagulante oral deve ser administrado com dose reduzida e ajustada conforme International Normalized Ratio – INR (vide Interações Medicamentosas).

Caso as concentrações séricas dos lipídios não estejam satisfatoriamente controladas após vários meses de tratamento, medidas terapêuticas adicionais ou alternativas deverão ser consideradas.

Gravidez e lactação

Não há evidências de que o ciprofibrato seja teratogênico, mas sinais de toxicidade com altas doses foram observados em testes de teratogenicidade em animais. O ciprofibrato é excretado no leite de ratas que estão amamentando.

Uma vez que não existem dados sobre a utilização durante a gravidez e lactação na espécie humana, o ciprofibrato é contraindicado.

Populações Especiais

O medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência da função hepática: São recomendados testes periódicos da função hepática. O tratamento com ciprofibrato deve ser interrompido se anormalidades significativas nas transaminases persistirem ou se insuficiência hepática colestatia for evidenciada.

A insuficiência da função renal e qualquer situação de hipoalbuminemia, tal como síndrome nefrótica, pode aumentar o risco de miopatia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associação Contraindicada:

Outros fibratos: Como com outros fibratos, o risco de rabdomiólise e mioglobulinúria pode ser aumentado se o ciprofibrato for utilizado em associação com outros fibratos (vide Contraindicações e Precauções e Advertências).

Associações não recomendadas:

Inibidores da HMG CoA redutase: Como com outros fibratos, o risco de rabdomiólise e mioglobínúria pode ser aumentado se o ciprofibrato for utilizado em associação com inibidores da HMG CoA redutase (vide Precauções e Advertências).

Associação que requer precaução:

Tratamento com anticoagulantes orais: O ciprofibrato é altamente ligado às proteínas plasmáticas e, portanto, é provável que desloque outros fármacos dos sítios de ligação proteica no plasma. O ciprofibrato tem demonstrado potencializar o efeito da varfarina, indicando que o tratamento com anticoagulante oral concomitante deve ser administrado com dose reduzida e ajustada conforme International Normalized Ratio – INR (vide Precauções e Advertências).

Associações que devem ser consideradas:

Hipoglicemiantes orais: embora o ciprofibrato possa potencializar o efeito dos hipoglicemiantes orais, os dados disponíveis não sugerem que tal interação poderá causar problemas clinicamente significativos.

Estrógenos: os estrógenos podem aumentar os níveis de lipídios. Embora uma interação farmacodinâmica possa ser sugerida, atualmente não existem dados clínicos disponíveis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **ciprofibrato** deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegido da umidade.

Prazo de Validade: 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.

Características físicas e organolépticas:

O **ciprofibrato** apresenta-se na forma de comprimido circular, plano liso e de coloração branca a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos: a dose recomendada é de 1 comprimido do **ciprofibrato** (100mg) ao dia. Esta dose não deve ser excedida (vide Precauções e Advertências).

Modo de usar

Deve ser administrado com líquido, por via oral. As medidas da dieta devem ser mantidas durante o tratamento.

A dose recomendada de 1 comprimido ao dia não deve ser ultrapassada.

Não há estudos dos efeitos do **ciprofibrato** administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Populações especiais

Idosos: a mesma posologia para adultos, mas observando cuidadosamente as Precauções e Advertências, em especial quanto às funções hepática e renal.

Crianças: o uso do ciprofibrato não é recomendado, uma vez que a segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.

Pacientes com Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal moderada recomenda-se redução da dose para 1 comprimido do **ciprofibrato** (100mg) em dias alternados. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados.

O **ciprofibrato** não deve ser administrado em pacientes com insuficiência renal grave.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas em estudos clínicos e reportados durante o período pós-comercialização são detalhadas abaixo. As reações adversas pós-comercialização estão classificadas com a frequência “não conhecida”.

Reação muito comum ($> 1/10$).

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Não conhecida (não pôde ser estimado a partir dos dados disponíveis)

Distúrbios Cutâneos e Subcutâneos

Comum: erupções cutâneas (*rash*), alopecia.

Não conhecida: urticária, prurido, fotossensibilidade e eczema.

Distúrbios Musculoesqueléticos e de Tecido Conectivo

Comum: mialgia.

Não conhecida: miopatia, miosite e rabdomiólise.

Na maioria dos casos, a toxicidade muscular é reversível com a suspensão do tratamento (vide Precauções e Advertências).

Distúrbios do Sistema Nervoso

Comum: cefaleia, vertigem, tonturas e sonolência.

Distúrbios Gastrointestinais

Comum: náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia e dor abdominal.

De maneira geral, estas reações adversas foram de natureza leve a moderada, e ocorreram no início do tratamento, tornando-se menos frequentes com a continuação do tratamento.

Distúrbios Hepatobiliares

Não conhecida: anormalidade nos testes de função hepática, colestase, citólise, colelitíase (vide Precauções e Advertências). Foram observados casos excepcionais com evolução crônica.

Distúrbios Respiratórios, torácicos e mediastinal

Não conhecida: pneumonite, fibrose pulmonar.

Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração

Comum: Fadiga.

Distúrbios do Sistema Reprodutivos e nos Seios

Não conhecida: disfunção erétil

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Existem raros relatos de superdosagem com ciprofibrato, mas, nestes casos, sem ocorrência de reações adversas específicas.

013065

Tratamento

O ciprofibrato não possui antídoto específico. O tratamento de superdosagem deve ser sintomático. Lavagem gástrica e medidas apropriadas de suporte podem ser instituídas, se necessário. O ciprofibrato não é dialisável.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

N.º do lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: **VIDE CARTUCHO.**

Registro M.S. nº 1.5423.0231

Farm. Resp.: Rafaella C. A. Chimiti - CRF-GO nº 4262

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

VP. 1B QD.08-B Módulos 01 a 08

DAIA - Anápolis - GO

Indústria Brasileira

CNPJ: 03.485.572/0001-04

www.geolab.com.br

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/11/2015.



V.00_05/2017

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner.

Anexo B

Histórico de Alteração para a 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 da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/05/2017	---	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	---	---	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	---	Versão Inicial	VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30

013066

V.00_05/2017

013067

[Handwritten signature]

199

CIPRIXIN DEXA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Solução Oftálmica
3,5mg/mL + 1mg/mL

V.02_06/2015

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Ciprixin Dexa

cloridrato de ciprofloxacino + dexametasona

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Solução oftálmica de 3,5mg/mL + 1mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco goteador com 5mL.

USO OFTÁLMICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL (30 gotas) da solução oftálmica contém:

cloridrato de ciprofloxacino.....3,5mg
dexametasona.....1mg

Excipientes: edetato de sódio, ácido bórico, povidona, polissorbato 80, cloreto de benzalcônio e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Ciprixin Dexa é indicado para o tratamento de infecções oculares causadas por micro-organismos susceptíveis e quando for necessária a ação anti-inflamatória da dexametasona. **Ciprixin Dexa** é indicado em casos de blefarites, blefarconjuntivites e conjuntivites causadas por germes sensíveis, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus pneumoniae*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi realizado estudo clínico duplo-cego, randomizado, comparativo entre a associação de ciprofloxacino 0,3% + dexametasona 0,1% e de gentamicina 0,3% + dexametasona 0,1% no tratamento de conjuntivites bacterianas agudas. Foram estudados 83 pacientes, dos quais 53 apresentavam cultura positiva para bactérias. Os resultados dos testes de sensibilidade *in vitro* não mostraram associação entre os antibióticos testados e resistência dos agentes etiológicos *S. aureus*, *S. Epidermidis* e *Streptococcus* sp. Os valores obtidos de eficácia microbiológica e clínica com o uso de ciprofloxacino + dexametasona foram respectivamente 84,6% e 92,3% contra 70,4% e 81,5% para a combinação de gentamicina + dexametasona.¹

¹Alves MR, José, NK. Estudo comparativo da eficácia clínica e microbiológica da associação de ciprofloxacina 0,3% e dexametasona 0,1%, *versus* gentamicina 0,3% e dexametasona 0,1%, no tratamento de conjuntivites bacterianas agudas. Arq Bras Oftal 58(1):16-21, 1995.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS



O ciprofloxacino é um antibiótico pertencente ao grupo das quinolonas. Age através do bloqueio da DNA girase, com efeito bactericida contra amplo espectro de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. A dexametasona é um glicocorticoide sintético que inibe a resposta inflamatória induzida por agentes de natureza mecânica, química ou imunológica, aliviando os sintomas de prurido, ardor, vermelhidão e edema.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ciprixin Dexa é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da sua fórmula ou a outros derivados quinolônicos.

Ciprixin Dexa é contraindicado em pacientes que apresentam infecções por herpes simples (ceratite dendrítica), vaccínia, varicela e outras doenças virais da córnea e conjuntiva.

Ciprixin Dexa é contraindicado em pacientes que apresentam afecções micóticas, tuberculose das estruturas oculares, glaucoma e doenças com adelgaçamento da córnea e esclera.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ciprixin Dexa é de uso oftálmico. Não utilizar para injeção no olho.

O uso prolongado do ciprofloxacino pode ocasionalmente favorecer a infecção por micro-organismos não sensíveis, inclusive fungos. Recomenda-se examinar periodicamente o paciente pela biomicroscopia com lâmpada de fenda e, quando apropriado, utilizando coloração de fluoresceína. Em tratamentos prolongados é aconselhável o controle frequente da pressão intraocular. O uso do produto deve ser interrompido ao primeiro sinal de *rash* cutâneo ou qualquer outra reação de hipersensibilidade. O uso prolongado de dexametasona pode resultar em opacificação do cristalino (catarata), aumento da pressão intraocular em pacientes sensíveis e infecções secundárias.

Em pacientes recebendo terapia sistêmica com quinolonas, foram relatadas reações de hipersensibilidade sérias e ocasionalmente fatais, algumas após a primeira dose. Algumas reações foram acompanhadas de colapso cardiovascular, perda de consciência, parestesia, edema faríngeo ou facial, dispneia, urticária e prurido. Apenas alguns pacientes possuíam história de reações de hipersensibilidade. Reações anafiláticas sérias requerem tratamento de emergência com epinefrina e outras medidas de ressuscitamento, incluindo oxigênio, administração intravenosa de fluidos e anti-histamínicos, corticosteroides, aminas pressoras e ventilação, conforme indicação clínica.

Gravidez e Lactação

O produto somente deverá ser utilizado na gravidez ou no período de amamentação quando, a critério médico, o benefício para a mãe justificar o risco potencial para o feto ou a criança.

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

Pacientes idosos

Não existem restrições de uso em pacientes idosos. A posologia é a mesma que a indicada para outras faixas etárias.

Pacientes que utilizam lentes de contato

Ciprixin Dexa não deve ser aplicado durante o uso de lentes de contato gelatinosas ou hidrofílicas, pois o cloreto de benzalcônio presente na fórmula pode ser absorvido pelas lentes. Por este motivo, os pacientes devem ser instruídos a retirar as lentes antes da aplicação do colírio e aguardar pelo menos 15 minutos para recolocá-las após a administração do **Ciprixin Dexa**.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS



JP

Não foram realizados estudos específicos com o ciprofloxacino oftálmico. Sabe-se, entretanto, que a administração sistêmica de algumas quinolonas pode provocar elevação das concentrações plasmáticas de teofilina, interferir no metabolismo da cafeína, aumentar o efeito do anticoagulante oral varfarina e seus derivados e produzir elevação transitória da creatinina sérica em pacientes sob tratamento com ciclosporina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ciprixin Dexta deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses.

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:

Ciprixin Dexta apresenta-se como uma solução estéril, límpida e coloração amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose usual é de 1 ou 2 gota(s) aplicada no(s) olho(s) afetado(s), a cada quatro horas por um período aproximado de 7 dias. Durante as primeiras 24 a 48 horas, a posologia pode ser aumentada para 1 ou 2 gotas a cada 2 horas, de acordo com o critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10): ardência ou desconforto local.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): formação de crostas na margem da pálpebra, sensação de corpo estranho nos olhos, prurido, hiperemia conjuntival e mau gosto na boca após a instilação.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): manchas na córnea, ceratopatia/ceratite, reações alérgicas, edema de pálpebra, lacrimejamento, fotofobia, infiltrado corneano, náusea e diminuição na acuidade visual.

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

10. SUPERDOSE

Em geral, superdosagens não provocam problemas agudos. Se, acidentalmente, for ingerido, beber bastante líquido para diluir, ou procurar orientação médica.

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

N.º do lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO.

JP
V.02_06/2015

013071

JP

Registro M.S. nº 1.5423.0158

Farm. Resp.: Rafaella C. A. Chimiti - CRF-GO nº 4262

GeoLab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/05/2013



JP
V.02_06/2015

(12)

JP
JP

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	
15/08/13	0675828/13-2	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/08/13	0675828/13-2	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/08/13	Versão Inicial	VPS	3,5 MG/ML + 1MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML	
20/08/14	0684539/14-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/08/14	0684539/14-8	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/08/14	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	3,5 MG/ML + 1MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML	
17/06/15	-	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula Adequação a Intercambialidade	-	-	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula Adequação a Intercambialidade	-	Identificação do Medicamento - Adequação a RDC 58/2014	VPS	3,5 MG/ML + 1MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML	

V.02_06/2015

013072

(Handwritten marks and signatures)

013073

 **hipolabor** 





20⁹

Citrato de Fentanila

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Injetável

50mcg/mL

 1 
 

citrato de fentanila

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:

citrato de fentanila

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Injetável

APRESENTAÇÕES:

50mcg/mL - Caixa contendo 50 ampolas de 2mL

50mcg/mL - Cartucho contendo 25 ampolas de 5mL

50mcg/mL - Caixa contendo 50 ampolas de 10mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO - USO EPIDURAL / I.V. / I.M.

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da solução injetável contém:

citrato de fentanila78,5mcg*

*equivalente a 50mcg de fentanila

Veículo q.s.p 1mL

(cloreto de sódio, hidróxido de sódio, água de osmose reversa)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1- INDICAÇÕES

O citrato de fentanila solução injetável é indicado:

- para analgesia de curta duração durante o período anestésico (pré-medicação, indução e manutenção) ou quando necessário no período pós-operatório imediato (sala de recuperação).
- para uso como componente analgésico da anestesia geral e suplemento da anestesia regional.
- para administração conjunta com neuroléptico na pré-medicação, na indução e como componente de manutenção em anestesia geral e regional.
- para uso como agente anestésico único com oxigênio em determinados pacientes de alto risco, como os submetidos a cirurgia cardíaca ou certos procedimentos neurológicos e ortopédicos difíceis.
- para administração epidural no controle da dor pós-operatória, operação cesariana ou outra cirurgia abdominal.

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo prospectivo foram coletados dados de 348 crianças submetidas a analgesia epidural com uma média de duração de 43 horas pós-operatórias. Dessas crianças, 87 tinham idade inferior a 2 anos, 80 tinham entre 2 e 6 anos e 181 tinham acima de 6 anos de idade. A fentanila (5mcg/kg/dia) e bupivacaína (concentração média de 0,185%) foram administradas na ala cirúrgica, sendo o controle da dor considerado excelente em 86% de 11.072 avaliações horárias de dor.¹

Uma infusão epidural contínua de fentanila foi utilizada para controle da dor pós-operatória em 30 pacientes, os quais tinham recebido anestesia epidural para procedimento cirúrgico. A taxa original máxima de administração de 50mg/h de fentanila foi reduzida posteriormente para 25mg/h ou menos. A analgesia foi considerada satisfatória em 24 pacientes.²

Em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, 36 pacientes do sexo masculino que seriam submetidos a artroscopia do joelho, foram divididos em 3 grupos de 12 cada: fentanila epidural (administração epidural de 17mL de lidocaína 2% + 100mcg de fentanila, seguido de uma injeção I.V. de 2mL de solução salina normal), fentanila I.V. (administração epidural de 17mL de lidocaína 2% + 2mL de solução salina seguida por injeção I.V. de 100mcg de fentanila) e controle (administração epidural de 17mL de lidocaína 2% + 2mL de solução salina normal juntamente com uma injeção I.V. de 2mL de solução salina normal). O tempo de início do bloqueio sensorial foi significativamente mais rápido no grupo da fentanila epidural ($8,3 \pm 3,7$ minutos) do que no grupo da fentanila I.V. ($13,1 \pm 4,2$ minutos, $p < 0,05$) ou grupo controle ($14,2 \pm 5,4$ minutos, $p < 0,05$).³

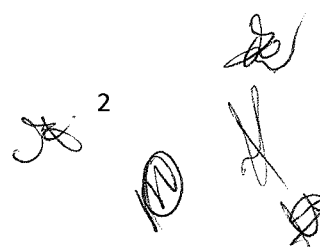
Referências bibliográficas:

1. Lejus C., *et al.* Postoperative Epidural Analgesia with Bupivacaine and Fentanyl: Hourly Pain Assessment in 348 Pediatric Cases. *Paediatric Anaesthesia*, 2001; 11: 327 - 332.
2. Bailey P. W., *et al.* Continuous Epidural Infusion of Fentanyl for Postoperative Analgesia. *Anaesthesia*, 1980; 35: 1002 - 1006.
3. Cherng C., *et al.* Epidural Fentanyl Speeds the Onset of Sensory Block During Epidural Lidocaine Anesthesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2001; 26 (6): 523 - 526.

3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

2



O citrato de fentanila é um analgésico opioide potente. O citrato de fentanila é um analgésico opioide, que interage predominantemente com o receptor μ -opioide. O citrato de fentanila pode ser usado como um analgésico complementar na anestesia geral ou como anestésico isolado. O citrato de fentanila preserva a estabilidade cardíaca e inibe alterações hormonais relacionadas ao estresse com altas doses.

A dose de 100mcg (2,0mL) é aproximadamente equivalente em atividade analgésica a 10mg de morfina. O início de ação é rápido. Entretanto, o efeito depressor respiratório e analgésico máximos podem não ser observados por alguns minutos. A duração de ação comum do efeito analgésico é de aproximadamente 30 minutos após dose única intravenosa (I.V.) de até 100mcg. A profundidade da analgesia está relacionada à dose e pode ser ajustada de acordo com o nível da dor do procedimento cirúrgico.

Assim como outros analgésicos opioides, citrato de fentanila, dependendo da dose e da velocidade de administração, pode causar rigidez muscular, bem como euforia, miose e bradicardia.

Testes de histamina e de pápulas na pele indicaram que a liberação de histamina clinicamente significativa é rara com o uso de citrato de fentanila. Todas as ações de citrato de fentanila são revertidas por um antagonista opioide específico.

Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Após injeção intravenosa, as concentrações plasmáticas de citrato de fentanila diminuem rapidamente, com meias-vidas de distribuição sequencial de cerca de 1 minuto e 18 minutos e uma meia-vida de eliminação terminal de 475 minutos. O citrato de fentanila possui um V_c (volume de distribuição do compartimento central) de 13L, e um V_{dss} total (volume de distribuição no estado de equilíbrio) de 339L. A ligação de proteína plasmática ao citrato de fentanila é cerca de 84%.

Metabolismo

O citrato de fentanila é rapidamente metabolizado, principalmente no fígado pelo CYP3A4. O principal metabólito é a norfentanila. A depuração de citrato de fentanila é de 574mL/min.

Eliminação

Aproximadamente 75% da dose administrada é excretada na urina em 24 horas e apenas 10% da dose eliminada na urina está presente como fármaco inalterado.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

A taxa de ligação a proteínas plasmáticas da fentanila em recém-nascidos é de aproximadamente 62%, que é mais baixa do que em adultos. A depuração e o volume de distribuição são mais altos em bebês e crianças. Isso pode resultar em aumento da dose necessária de citrato de fentanila.

Insuficiência renal

Dados obtidos de um estudo administrando fentanila por via intravenosa em pacientes que foram submetidos a transplante de rim sugerem que a depuração de fentanila pode ser reduzida nesta população de pacientes. Se pacientes com insuficiência renal receberem citrato de fentanila, eles devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de toxicidade por fentanila e a dose deve ser reduzida, se necessário (vide "Posologia e Modo de usar").

Pacientes adultos com queimaduras

Um aumento da depuração de até 44%, junto com um volume de distribuição maior, resulta em menores concentrações plasmáticas da fentanila. Isso pode exigir aumento da dose do citrato de fentanila.

Pacientes obesos

Um aumento na depuração de fentanila é observado com o aumento do peso corporal. Em pacientes com um IMC > 30, a depuração de fentanila aumenta aproximadamente em 10% a cada aumento de 10kg de massa livre de gordura (massa magra).

Informações pré-clínicas

O citrato de fentanila apresenta uma ampla margem de segurança. Em ratos, a proporção LD50/ED50 para o nível mais baixo de analgesia é 281,8 em comparação com 69,5 e 4,8 para morfina e petidina, respectivamente.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

A fentanila *in vitro* mostrou, tal como outros analgésicos opioides, efeitos mutagênicos em um estudo de cultura de células de mamíferos, apenas para concentrações citotóxicas e juntamente com a ativação metabólica. A fentanila não mostrou evidência de mutagenicidade *in vivo* quando testada em estudos com roedores e estudos bacterianos. Em um estudo de carcinogenicidade de dois anos realizado com ratos, a fentanila não se associou a maior incidência de tumores com doses subcutâneas de até 33mcg/kg/dia em machos ou 100mcg/kg/dia em fêmeas, que foram as doses máximas toleradas para machos e fêmeas.

Toxicologia reprodutiva

Fertilidade

Alguns testes em ratos mostraram redução de fertilidade assim como mortalidade de embriões. Estes achados foram relacionados à toxicidade materna e não a um efeito direto do medicamento no embrião em desenvolvimento. Não houve evidência de efeitos teratogênicos.

4- CONTRAINDICAÇÕES

O citrato de fentanila solução injetável é contraindicado em pacientes com intolerância a qualquer um de seus componentes ou a outros opioides.

5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Depressão respiratória

Assim como com outros opioides potentes, depressão respiratória está relacionada à dose e pode ser revertida pelo uso de um antagonista opioide específico, contudo, doses adicionais podem ser necessárias, uma vez que a depressão respiratória pode ser mais duradoura que a ação do antagonista opioide. A analgesia profunda está acompanhada por depressão respiratória marcante, que pode persistir ou recorrer durante o período pós-operatório. Portanto, como ocorre com outros depressores do sistema nervoso central, os pacientes sob efeito de citrato de fentanila devem receber vigilância médica adequada, devendo-se contar

com equipamento para ressuscitação e antagonista opioide à disposição. A hiperventilação durante a anestesia pode alterar a resposta do paciente ao dióxido de carbono, afetando, então, a respiração no período pós-operatório.

No período pós-operatório, quando houver necessidade de analgésicos com atividade opioide, deve-se ter em mente a dose total de citrato de fentanila já administrada. Como o efeito depressor respiratório de citrato de fentanila pode se prolongar além da duração de seu efeito analgésico, as doses de analgésicos opioides devem ser reduzidas a 1/4 ou 1/3 das habitualmente recomendadas.

Rigidez muscular

O citrato de fentanila pode causar rigidez muscular, comprometendo particularmente os músculos torácicos e, durante a indução da anestesia, pode também atingir os movimentos musculares esqueléticos de vários grupos nas extremidades, pescoço e globo ocular. Estes efeitos estão relacionados com a dose e a velocidade de injeção e a incidência pode ser evitada através das seguintes medidas: injeção I.V. lenta (geralmente suficiente para doses menores), uso de benzodiazepínicos na pré-medicação ou uso de relaxantes neuromusculares.

Podem ocorrer movimentos mioclônicos não epiléticos.

Uma vez instalada a rigidez muscular, a respiração, contudo, deverá ser assistida ou controlada. Deve-se ter em mente que o emprego dos agentes bloqueadores neuromusculares deve ser compatível com o estado cardiovascular do paciente.

O citrato de fentanila pode também originar outros sinais e sintomas característicos dos analgésicos opioides, incluindo euforia, miose, bradicardia e broncoconstrição.

Doença cardíaca

Bradicardia e possivelmente assistolia podem ocorrer se o paciente recebeu uma quantidade insuficiente de anticolinérgico ou quando citrato de fentanila é combinado com relaxantes musculares não vagolíticos. A bradicardia pode ser tratada com atropina.

O citrato de fentanila pode provocar bradicardia, que embora seja revertida pela atropina, implica o seu uso com cautela em pacientes portadores de bradiarritmia. Opioides podem induzir hipotensão, especialmente em pacientes hipovolêmicos; portanto, devem ser tomadas medidas apropriadas para manter a pressão arterial estável.

Condições especiais de administração

O uso de opioides injetáveis em *bolus* deve ser evitado em pacientes com comprometimento intracerebral; em tais pacientes a diminuição transitória na pressão arterial média tem sido esporadicamente acompanhada por uma redução de curta duração na pressão de perfusão cerebral.

O citrato de fentanila deve ser administrado com cautela, particularmente em pacientes com maior risco de depressão respiratória como aqueles em estado de coma por trauma craniano ou tumor cerebral. Nestes pacientes, a redução transitória da pressão arterial média tem sido, ocasionalmente, acompanhada por uma redução breve na pressão de perfusão cerebral. Pacientes em terapia crônica com opioides ou com história de abusos de opioides podem necessitar de doses maiores de citrato de fentanila.

A dose de citrato de fentanila deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso. O citrato de fentanila é recomendado para o uso em anestesiologia, não devendo ser empregado a não ser em centros cirúrgicos equipados com aparelhagem adequada e com antídotos indicados.

Opioides devem ser titulados com cuidado em pacientes que apresentem qualquer uma das seguintes condições: doença pulmonar, capacidade respiratória reduzida, insuficiência hepática ou renal, hipotireoidismo não controlado e alcoolismo. Tais pacientes também necessitam de monitoramento pós-operatório prolongado.

O citrato de fentanila deve ser usado com cautela nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras patologias que diminuem a capacidade respiratória. Durante a anestesia, isso pode ser solucionado por meio de respiração assistida ou controlada.

Deve-se levar em consideração que a depressão respiratória provocada pelo citrato de fentanila pode ser mais prolongada do que a duração do efeito do antagonista opioide empregado, devendo-se, portanto, manter cuidado médico adequado.

Quando aplicado na técnica de neuroleptoanalgesia, associado ao droperidol, e eventualmente complementado pelo protóxido de nitrogênio, curarizantes ou outros agentes, é desaconselhável a administração simultânea de outros neurolepticos ou analgésicos morfínicos. Quando utilizado no trabalho de parto com feto vivo, existe a possibilidade de atravessar a barreira placentária e causar depressão do centro respiratório do feto, razão pela qual seu uso deve ser feito com cautela, por anestesistas com experiência nessa técnica. Não se deve ultrapassar a dose recomendada a fim de evitar possível depressão respiratória e hipertonia muscular. Tem sido relatada a possibilidade de que o protóxido de nitrogênio provoque depressão cardiovascular, quando administrado com altas doses de citrato de fentanila.

Quando usado como suplemento da anestesia regional, o anestesista deve ter em mente que esse tipo de anestesia pode provocar depressão respiratória por bloqueio dos nervos intercostais, depressão essa que pode ser potencializada pelo citrato de fentanila utilizado em associação com tranquilizante como o droperidol. Quando tal combinação é usada, há uma incidência maior de hipotensão que deve ser controlada com medidas adequadas, incluindo, se necessário, o uso de agentes pressores que não sejam a adrenalina.

Interação com neurolepticos

Se citrato de fentanila for administrado com um neuroleptico, o médico deve estar familiarizado com as propriedades específicas de cada fármaco, particularmente a diferença na duração da ação. Quando tal combinação for utilizada, existe uma maior incidência de hipotensão. Os neurolepticos podem induzir o aparecimento de sintomas extrapiramidais que podem ser controlados por agentes anti-parkinsonianos.

Síndrome serotoninérgica

Recomenda-se cautela quando citrato de fentanila for coadministrado com outros medicamentos que afetam os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos.

O desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica com potencial de ameaça à vida pode ocorrer com o uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSNs), e com medicamentos que comprometem o metabolismo da serotonina [incluindo inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)]. Isso pode ocorrer com a dose recomendada.

A síndrome serotoninérgica pode incluir mudanças no estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão arterial instável, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por exemplo, hiperreflexia, falta de coordenação, rigidez), e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo, náusea, vômito, diarreia).

Se houver suspeita de síndrome serotoninérgica, deve-se considerar uma rápida interrupção de citrato de fentanila.

Dependência e abuso da medicação

O citrato de fentanila é um medicamento que contém uma substância de uso controlado que pode provocar dependência do tipo morfínico e que apresenta potencial para abuso. Pelas características da substância, seu emprego está restrito às indicações anestésicas e sob cuidado e orientação de profissional habilitado.

Este medicamento pode causar doping.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes só poderão dirigir e operar máquinas se um tempo suficiente tiver transcorrido após a administração de citrato de fentanila (pelo menos 24 horas).

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez (Categoria C)

Não existem dados adequados para o uso de citrato de fentanila em mulheres grávidas. O citrato de fentanila pode cruzar a placenta no início da gravidez. Os estudos em animais têm demonstrado alguma toxicidade reprodutiva (vide "Informações pré-clínicas"). O risco potencial em humanos é desconhecido.

A administração I.V. ou I.M. durante o parto (incluindo cesárea) não é recomendada, pois o citrato de fentanila atravessa a placenta e pode suprimir a respiração espontânea no período neonatal. Se citrato de fentanila for administrado, deve-se ter imediatamente disponível um equipamento de ventilação assistida para a mãe e para a criança, se necessário. Um antagonista opioide deve estar sempre disponível para a criança.

Lactação

O citrato de fentanila é excretado no leite materno; portanto, não é recomendável o uso do leite materno por um período de 24 horas após a administração de citrato de fentanila. O risco/benefício da amamentação após a administração de citrato de fentanila deve ser considerado.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de fentanila sobre a fertilidade de homens e mulheres. Em estudos em animais, alguns testes em ratos demonstraram redução da fertilidade em fêmeas nas doses tóxicas maternas.

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

A dose inicial de citrato de fentanila deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso. Ainda não se estabeleceu a segurança de citrato de fentanila em criança abaixo de 2 anos de idade.

O citrato de fentanila deve ser administrado com cuidado em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito dos outros medicamentos sobre citrato de fentanila

Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)

O emprego concomitante de citrato de fentanila com outros depressores do sistema nervoso central (por exemplo: barbitúricos, benzodiazepínicos, neurolépticos, outros opioides ou agentes anestésicos gerais e bebidas alcoólicas) proporcionará efeitos aditivos ou potencializadores. Nesses casos, a dose de citrato de fentanila poderá ser reduzida. O uso concomitante com citrato de fentanila em pacientes com respiração espontânea pode aumentar o risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte.

Inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

A fentanila, um fármaco de alta depuração, é rápida e extensivamente metabolizada principalmente pela CYP3A4. Quando citrato de fentanila é usado, a utilização concomitante de um inibidor da CYP3A4 pode resultar em uma diminuição da depuração de fentanila. Com a administração de uma dose única de citrato de fentanila, pode-se prolongar o período de risco para depressão respiratória, o que pode exigir cuidados especiais do paciente e observação mais prolongada. Com a administração de doses múltiplas de citrato de fentanila, o risco de depressão respiratória aguda e/ou retardada pode estar aumentado, podendo ser necessária uma redução da dose de citrato de fentanila para evitar o acúmulo de fentanila. O ritonavir oral (um inibidor potente da CYP3A4) reduziu em dois terços a depuração de uma dose única de citrato de fentanila por via intravenosa, embora as concentrações plasmáticas máximas de fentanila não fossem afetadas. Contudo, o itraconazol (outro inibidor potente da CYP3A4) 200mg/dia, administrado por via oral durante 4 dias, não apresentou efeito significativo na farmacocinética de dose única de citrato de fentanila por via intravenosa. A administração concomitante de outros inibidores potentes ou menos potentes da CYP3A4, tais como voriconazol ou fluconazol, e citrato de fentanila pode também resultar em uma exposição aumentada e/ou prolongada da fentanila.

Inibidores da monoaminoxidase (MAO)

Tem sido descrita uma potencialização imprevisível e intensa dos inibidores da MAO pelos analgésicos opioides. Dessa maneira, os pacientes em uso desses inibidores, devem ter sua administração suspensa por pelo menos 2 semanas antes de receberem citrato de fentanila.

Medicamentos serotoninérgicos

A coadministração de fentanila com um agente serotoninérgico, como um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), um inibidor da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição com potencial de ameaça à vida.

Efeito do citrato de fentanila sobre outros medicamentos

Após a administração do citrato de fentanila, a dose dos outros medicamentos depressores do SNC deve ser reduzida. Isto é particularmente importante após uma cirurgia, pois a analgesia profunda é acompanhada por uma depressão respiratória acentuada, que pode persistir ou reaparecer no pós-operatório. A

administração de um depressor do SNC, tal como as benzodiazepinas, durante este período, pode aumentar desproporcionalmente o risco de depressão respiratória.

A depuração plasmática total e o volume de distribuição do etomidato são reduzidos por um fator de 2 a 3 sem alteração da meia-vida quando administrado com fentanila. A administração simultânea de citrato de fentanila e midazolam intravenoso resulta em aumento da meia-vida plasmática terminal e redução da depuração plasmática do midazolam. Quando esses medicamentos são administrados concomitantemente ao citrato de fentanila, pode ser necessário reduzir a sua dose.

7- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICA-MENTO

O citrato de fentanila solução injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 2, 5 e 10mL.

Características organolépticas: solução incolor, com odor característico.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Se desejado, citrato de fentanila pode ser diluído em cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5% para infusões intravenosas. A solução após ser preparada deve ser administrada dentro de 24 horas e conservada em temperatura ambiente (15 a 30°C).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

O citrato de fentanila é uma solução aquosa isotônica estéril contendo equivalente a 50mcg/mL de fentanila para uso epidural, intravenoso e intramuscular, dependendo da indicação.

Compatibilidade

Se desejado citrato de fentanila pode ser diluído em cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5% para infusões intravenosas. Elas devem ser administradas dentro de 24 horas após a preparação e conservadas em temperatura ambiente (15 a 30°C).

Posologia

50mcg = 0,05mg = 1mL

A dose deve ser individualizada.

Alguns dos fatores que devem ser considerados na determinação adequada da posologia devem incluir a idade, peso corporal, estado físico, condição patológica concomitante, uso de outros fármacos, tipo de anestesia a ser utilizada e o procedimento cirúrgico envolvido.

1.Pré-medicação

50 a 100mcg (0,05 a 0,1mg) (1 a 2mL) podem ser administrados por via intramuscular 30 a 60 minutos antes da cirurgia.

2.Componente de anestesia geral

Dose baixa

2mcg/kg (0,002mg/kg) (0,04mL/kg). O citrato de fentanila em dose baixa é especialmente útil para procedimentos cirúrgicos com dor de baixa intensidade. Além da analgesia durante a cirurgia, citrato de fentanila pode também proporcionar alívio da dor no período pós-operatório imediato.

Manutenção

Raramente são necessárias doses adicionais de citrato de fentanila nestes procedimentos com dor de baixa intensidade.

Dose moderada

2 a 20mcg/kg (0,002 a 0,02mg/kg) (0,04 a 0,4mL/kg). Quando a cirurgia é de maior duração e a intensidade da dor moderada, tornam-se necessárias doses mais altas. Com esta dose, além de analgesia adequada, se obtém uma abolição parcial do trauma cirúrgico. A depressão respiratória observada com estas doses torna necessária a utilização de respiração assistida ou controlada.

Manutenção

25 a 100mcg/kg (0,025 a 0,1mg) (0,5 a 2mL) podem ser administrados por via intravenosa ou intramuscular quando movimentos ou alterações nos sinais vitais indiquem resposta reflexa ao trauma cirúrgico ou superficialização da analgesia.

Dose elevada

20 a 50mcg/kg (0,02 a 0,05mg/kg) (0,4 a 1mL/kg). Durante a cirurgia cardíaca e certos procedimentos ortopédicos e neurocirúrgicos em que a cirurgia é mais prolongada, e, na opinião do anestesista, a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico pode prejudicar o estado geral do paciente, recomendando-se doses de 20 a 50mcg (0,02 a 0,05mg/kg) (0,4 a 1mL/kg) com protóxido de nitrogênio e oxigênio. Tais doses têm demonstrado atenuar a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico, definida pelo aumento dos níveis circulantes de hormônio do crescimento, catecolaminas, hormônio antidiurético e prolactina. Quando doses dentro desses limites são usadas durante a cirurgia, é necessária ventilação pós-operatória em virtude de depressão respiratória prolongada. O principal objetivo dessa técnica será produzir "anestesia livre do trauma cirúrgico".

Manutenção

As doses de manutenção podem variar de um mínimo de 25mcg (0,025mg) (0,5mL) até metade da dose utilizada inicialmente, dependendo das alterações dos sinais vitais que indiquem trauma cirúrgico e superficialização da analgesia. Porém, a dose de manutenção deverá ser individualizada, principalmente se o tempo estimado para o término da cirurgia é curto.

3.Como anestésico geral

Quando a atenuação da resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico é especialmente importante, doses de 50 a 100mcg/kg (0,05 a 0,1mg/kg) (1 a 2mL/kg) podem ser administradas com oxigênio e um relaxante muscular. Esta técnica tem demonstrado proporcionar anestesia sem o uso de agentes

anestésicos adicionais. Tal técnica tem sido utilizada para cirurgia cardíaca a céu aberto e outras cirurgias de longa duração em pacientes nos quais está indicada uma proteção do miocárdio ao excesso de consumo de oxigênio. Esta técnica está indicada também para certas cirurgias neurológicas e ortopédicas difíceis. Com certas doses, tornam-se necessários ventilação pós-operatória, bem como pessoal e equipamentos adequados para seu controle.

4. Anestesia regional

Administração Epidural

1,5mcg/kg podem ser administrados por esta via. Quando se necessita de uma complementação da anestesia regional, doses de 50 a 100mcg (0,05 a 0,1mg) (1 a 2mL) podem ser administradas por via I.M. ou intravenosa lenta.

5. No pós-operatório (sala de recuperação)

50 a 100mcg (0,05 a 0,1mg) (1 a 2mL) podem ser administrados para o controle da dor, por via intramuscular. A dose pode ser repetida após 1 a 2 horas, se necessário. Quando se opta pela via epidural, deve-se administrar 100mcg (0,1mg ou 2mL). Essa quantidade de 2mL deve ser diluída em 8mL de solução salina a 0,9%, resultando em uma concentração final de 10mcg/mL. Doses adicionais podem ser aplicadas se houver evidências de diminuição do grau de analgesia.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Para indução e manutenção em crianças de 2 a 12 anos de idade, recomenda-se uma dose reduzida de 20 a 30mcg (0,02 a 0,03mg) (0,4 a 0,6mL) cada 10 a 12kg de peso corporal.

Pacientes idosos e debilitados

Assim como com o uso de outros opióides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos (> 65 anos de idade) e em pacientes debilitados. Deve-se levar em consideração o efeito da dose inicial para a determinação de doses suplementares.

Pacientes obesos

Em pacientes obesos, há um risco de superdose se a dose for calculada com base no peso corporal. A dose em pacientes obesos deve ser calculada com base na massa magra estimada ao invés de somente no peso corporal.

Insuficiência renal

Deve-se considerar uma redução na dose de citrato de fentanila em pacientes com insuficiência renal e estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de toxicidade de fentanila (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

Modo de usar

Use luvas ao abrir a ampola.

POSIÇÃO ADEQUADA PARA ABERTURA DA AMPOLA COM ANEL DE RUPTURA (VIBRAC)



Deixar a ampola na posição de aproximadamente 45° (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola).



Com a ponta do dedo polegar fazer apoio no estrangulamento.

Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão), pressionando-a para trás.

Exposição acidental da pele deve ser tratada pela lavagem da área afetada com água. Evite o uso de sabonete, álcool e outros materiais de limpeza que possam causar abrasões químicas ou físicas à pele.

9- REAÇÕES ADVERSAS

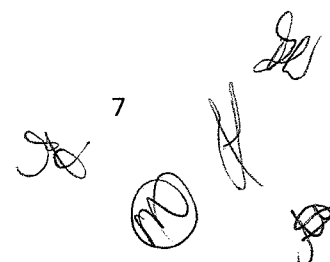
Dados de estudos clínicos

A segurança do citrato de fentanila foi avaliada em 376 indivíduos que participaram de 20 estudos clínicos que avaliaram o citrato de fentanila utilizado como anestésico. Esses indivíduos tomaram, no mínimo, uma dose do citrato de fentanila e forneceram dados de segurança. As reações adversas, conforme identificadas pelo investigador, relatadas em $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com citrato de fentanila nesses estudos são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com citrato de fentanila em 20 estudos clínicos de citrato de fentanila

Classe de Sistema/Órgão	citrato de fentanila (n = 376) / %
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Sedação	5,3
Tontura	3,7
Discinesia	3,2
Distúrbios Oculares	
Distúrbios visuais	1,9
Distúrbios Cardíacos	

7



Bradycardia	6,1
Taquicardia	4,0
Arritmia	2,9
Distúrbios Vasculares	
Hipotensão	8,8
Hipertensão	8,8
Dor na veia	2,9
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	
Apneia	3,5
Broncoespasmo	1,3
Laringoespasmo	1,3
Distúrbios Gastrointestinais	
Náusea	26,1
Vômitos	18,6
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	
Dermatite alérgica	1,3
Distúrbios Musculoesquelético e do Tecido Conjuntivo	
Rigidez muscular (que também pode envolver os músculos torácicos)	10,4
Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento	
Confusão pós-operatória	1,9
Complicação neurológica anestésica	1,1

Outras reações adversas ocorridas em < 1% dos indivíduos tratados com citrato de fentanila nos estudos clínicos são apresentadas a seguir na Tabela 2.

Tabela 2. Reações relatadas por < 1% dos indivíduos tratados com citrato de fentanila em 20 estudos clínicos de citrato de fentanila

Classe de Sistema/Órgão

Reação Adversa

Transtornos Psiquiátricos

Humor eufórico

Distúrbios do Sistema Nervoso

Cefaleia

Distúrbios Vasculares

Flutuação da pressão arterial

Flebite

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais

Soluços

Hiperventilação

Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração

Calafrios

Hipotemia

Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento

Agitação pós-operatória

Complicação do procedimento

Complicação das vias aéreas da anestesia

Dados pós-comercialização

As reações adversas a medicamentos identificadas pela primeira vez durante a experiência pós-comercialização com o citrato de fentanila estão listadas a seguir. As frequências foram estimadas das taxas de relato espontâneo.

Reação muito rara (< 1/10.000, incluindo relatos isolados):

Distúrbios do Sistema Imunológico: hipersensibilidade (como choque anafilático, reação anafilática, urticária).

Distúrbios do Sistema Nervoso: convulsões, perda da consciência, mioclono.

Distúrbios Cardíacos: parada cardíaca.

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais: depressão respiratória (vide "Advertências de Precauções").

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: prurido.

Quando um neuroléptico é utilizado com citrato de fentanila, as seguintes reações adversas podem ser observadas: febre e/ou tremor, agitação, episódios de alucinação pós-operatórios e sintomas extrapiramidais (Vide “Advertências e Precauções”).

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

10- SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

As manifestações de superdose de citrato de fentanila são uma extensão de sua ação farmacológica. Pode ocorrer depressão respiratória, que pode variar de bradipneia a apneia.

Tratamento

Se ocorrer hipoventilação ou apneia, deve ser administrado oxigênio e a respiração deve ser assistida ou controlada, de acordo com o caso. Um antagonista opioide específico deve ser adequadamente usado para controlar a depressão respiratória. Esta medida não exclui o uso de outras medidas imediatas de controle. A depressão respiratória provocada pelo citrato de fentanila pode ser mais prolongada do que a duração do efeito antagonista opioide empregado.

Doses adicionais posteriores podem ser, portanto, necessárias.

Deve ser mantida uma via aérea livre, se necessário por meio de cânula intratraqueal.

Se houver associação de depressão respiratória com rigidez muscular pode ser necessário o uso de um bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração controlada ou assistida. O paciente deve ser observado cuidadosamente; a temperatura corporal e a reposição de líquidos devem ser mantidas de forma adequada. Se a hipotensão é acentuada e persistente deve ser levada em conta a possibilidade de hipovolemia que deve ser corrigida com a administração parenteral de soluções adequadas. Deve estar disponível um antagonista específico, como o cloridrato de naloxona, para controle da depressão respiratória.

Enfim, devem ser tomadas todas as medidas gerais que se façam necessárias.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0151

Farm.: Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

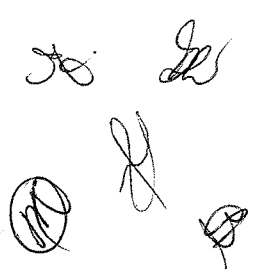
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Rev.04

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
NA	NA	NA	02/10/2008	905950/08-4	1418 - GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	Anuído	Adequação à RDC 140/2003	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas x 10mL - Caixa contendo 100 ampolas x 10mL
10/03/2016	1347710/16-2	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009.	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas x 10mL
07/05/2018	NA - objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 - GENÉRICO - Notificação de alteração do Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula padrão	VPS	50mcg/ml - Caixa contendo 25 ampolas x 5mL - Caixa contendo 50 ampolas x 2mL - Caixa contendo 50 ampolas x 10mL



260

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
 Continue tomando as próximas doses regularmente no horário habitual. Não duplique a dose na próxima tomada. 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 comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tontura e distúrbios da ejaculação.
 — Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): cefaleia (dor de cabeça), palpitações, hipotensão ortostática (queda da pressão ao levantar-se), rubor, constipação (prisão de ventre), diarreia, náusea (enjoo), vômitos, ros/ (vermelhidão), prurido (placas elevadas e descamação na pele), urticária (coceira), astenia (sensação de fraqueza).
 — Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): síncope (desmaio), edema angioneurótico (inchaço da língua, lábios e garganta).
 — Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): priapismo (ereção prolongada e dolorosa, não relacionada com atividade sexual) e Síndrome de Stevens Johnson (manifestação grave na pele, com surgimento de bolhas).
 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 DESTE MEDICAMENTO?

Neste caso podem ocorrer efeitos hipotensivos severos (queda grave da pressão do sangue) e cefaleia (dor de

cabeça) após a ingestão de uma superdose. Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Em caso de intoxicação ligue para 0800-722-6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

N.º do lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade:

Registo M.S. n.º 1.5423.0182
 Farm. Resp.: Rafaela C. A. Chimiti
 CRF-GO n.º 4262

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/06/2013.



BULA DESTINADA AO PACIENTE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
 Cápsula dura de liberação prolongada de 0,4mg.
 Embalagem contendo 20 cápsulas.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

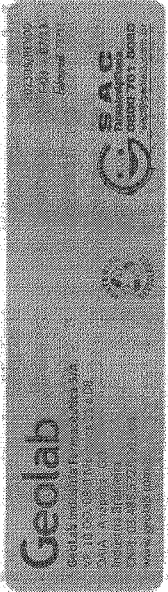
Cada cápsula dura contém:
 cloridrato de tansulosina 0,4mg
 *equivalente a 0,37mg de tansulosina base
 Excipientes: sacarose, etilcelulose, hipromelose, povidona, fitato de hipromelose, álcool cetílico, dietilftalato, talco, álcool isopropílico, acetona, corante amarelo DC 10, corante amarelo crepúsculo FDC 6 corante azorúbina, corante azul brilhante, corante vermelho FDC 40, gelatina, dióxido de titânio e água purificada.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O cloridrato de tansulosina é indicado para o tratamento dos sintomas da hiperplasia prostática benigna (HPB) aumento benigno da próstata que pode causar dificuldade para urinar.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O cloridrato de tansulosina reduz a tensão da musculatura da próstata e da uretra (canal de saída da



Handwritten signatures and marks at the bottom of the page.

urina) e deste modo facilita a eliminação da urina. O tempo médio estimado para início de ação é entre 4 e 8 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar o cloridrato de tansulosina se apresentar hipersensibilidade conhecida à tansulosina e/ou demais componentes da formulação, histórico de queda da pressão ao levantar-se, se estiver em tratamento com algum medicamento que afete bastante o funcionamento do fígado, como por exemplo, o cetoconazol.

Este medicamento é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave (mau funcionamento grave do fígado).

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.

Este medicamento é contraindicado para menores de 16 anos.

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

Advertências e Precauções

Este medicamento é destinado para uso apenas por homens. Antes de utilizar este medicamento, 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.

O cloridrato de tansulosina pode provocar diminuição da pressão arterial que, em casos raros, pode levar a desmaios. Aos primeiros sinais de pressão baixa ao se levantar, como tontura e fraqueza, você deve se sentar ou deitar até que os sintomas desapareçam. Em alguns pacientes em tratamento, ou que haviam sido tratados anteriormente com tansulosina, foi observada a ocorrência, durante a realização da cirurgia de catarata, da Síndrome Intraoperatória da Íris Frouxa (IFIS). Esta síndrome pode aumentar a incidência de complicações oculares durante e após a cirurgia de catarata. A interrupção do tratamento de 1 a 2 semanas antes da

cirurgia pode ajudar, no entanto, o benefício da interrupção do tratamento ainda não foi estabelecido. Também foram reportados casos de complicação na cirurgia de catarata em pacientes que tiveram seu tratamento com tansulosina interrompido por um período maior de antecedência à mesma. Deste modo, se você está programando uma cirurgia de catarata, não deve iniciar o tratamento com tansulosina.

Durante a avaliação pré-operatória, os cirurgiões e oftalmologistas devem ser informados sobre o tratamento com tansulosina para que medidas apropriadas sejam tomadas durante a cirurgia.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática grave devem ser tratados com cautela.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Você deve estar ciente de que existe a possibilidade de ocorrer tontura durante o tratamento com o cloridrato de tansulosina, por isso deve ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.

Interações medicamentosas

O diclofenaco e a varfarina podem aumentar a velocidade de eliminação da tansulosina.

A administração concomitante de outros medicamentos que atuam de modo similar à tansulosina pode causar pressão baixa. Se você estiver em tratamento com algum medicamento que afete bastante o funcionamento do fígado, como por exemplo, o cetoconazol, não deve utilizar o cloridrato de tansulosina.

Se você estiver fazendo o uso de algum medicamento que afete de forma moderada o funcionamento do fígado, como por exemplo, a eritromicina, deve utilizar o cloridrato de tansulosina com cuidado.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

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?
O cloridrato de tansulosina deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e protegido da umidade. Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da sua 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.

Características físicas:
O cloridrato de tansulosina apresenta-se na forma de cápsula dura, composta por 2 (duas) partes. Uma amarela opaca e a outra verde opaca.

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.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORADO/ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve tomar uma cápsula (0,4mg) ao dia, após o café da manhã.

A cápsula deve ser ingerida inteira, por via oral, sem partir ou mastigar, com um pouco de líquido.

A presença de insuficiência hepática leve a moderada não necessariamente requer ajuste posológico, assim como a presença de insuficiência renal.

Não há uma indicação relevante para o uso do cloridrato de tansulosina em crianças.

Siga a orientação de 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.



PEDIDERM®

deltametrina - DCB: 02748

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

PEDIDERM® loção - Embalagem contendo um frasco de 100 mL.
PEDIDERM® shampoo - Embalagem contendo um frasco de 100 mL.

USO TÓPICO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL de PEDIDERM® loção contém:

deltametrina 0,2 mg
Excipientes q.s.p. 1 mL
(propileno glicol, álcool etílico, água purificada e essência floral).

Cada 1 mL de PEDIDERM® shampoo contém:

deltametrina 0,2 mg
Excipientes q.s.p. 1 mL
(ácido cítrico, cloreto de sódio, dietanolamina cocamidada, lauril sulfato de sódio, álcool etílico, essência floral e água purificada).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento: a deltametrina atua como pediculicida e escabecida. Os sinais de melhora nos sintomas podem ocorrer em um prazo variável de dias, após o início do tratamento. Seu médico é a pessoa adequada para dar-lhe mais informações sobre o tratamento; siga sempre as orientações. Não devem ser utilizadas doses superiores às recomendadas.

Indicações do medicamento: PEDIDERM® está indicado no tratamento e profilaxia da pediculose (piolhos), da fíriase (chatos), da escabiose (sarna) e das infestações por carrapatos em geral.

Riscos do medicamento: PEDIDERM® é contraindicado para pacientes que apresentarem antecedentes de hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando.

Desconheça-se efeitos adversos pelo uso do produto na gravidez ou lactação. Contudo, deve-se considerar o risco-benefício antes da indicação.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

A administração conjunta do produto com outros medicamentos só deverá ser realizada após consulta do médico assistente. O uso em crianças e gestantes deve obedecer a cuidados e observações rigorosas. No caso de contato com os olhos, lavá-los por cerca de 15 minutos em água corrente e procurar orientação médica. O produto deverá ser aplicado em local ventilado. Evitar a contaminação de alimentos pelo produto. Não reutilizar o recipiente vazio. Como normas gerais de higiene, são recomendadas: ferver as roupas de cama e uso pessoal, mantendo-as limpas; manter as unhas curtas e limpas; no caso de pediculose (piolhos) e fíriase (chatos) manter os cabelos curtos e limpos; evitar exageros de coçar, e colocar lavas de proteção nas crianças; procurar descobrir possíveis portadores e possíveis contatos com eles e seus objetos de uso; e, alertar os responsáveis por instituições coletivas frequentadas pelo portador do parasita, principalmente escolas e creches.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Modo de uso: PEDIDERM® loção deverá ser usado somente no corpo. Para os cabelos e couro cabeludo usar PEDIDERM® shampoo. Não usar o produto para sobrancelhas ou cílios. Ver item: "Posologia".

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A interrupção repentina deste medicamento não causa efeitos desagradáveis, nem riscos, apenas cessará o efeito terapêutico.

Reações adversas: em alguns casos, o produto pode produzir algumas reações desagradáveis, transitórias na maioria das vezes.

Conduza em caso de superdose: Procure imediatamente um médico ou um hospital mais próximo.

Cuidados de conservação e uso: PEDIDERM® deve ser conservado em sua embalagem original, evitar local quente (ambiente com temperatura entre 30°C e 40°C). PEDIDERM® possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação. **Não use o medicamento com o**

prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

A deltametrina é a substância mais ativa da classe dos piretróides, substância sintética obtida por esterificação do ácido crisantêmico. A deltametrina apresenta elevado coeficiente de segurança e baixa toxicidade para mamíferos. Possui considerável efeito residual e alto poder letal contra piolhos e ácaros. A deltametrina apresenta notáveis propriedades pediculicidas e escabecidas, sendo o *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus humanus*, *Phthirus pubis* e seus ovos extraordinariamente sensíveis à sua ação. A sua ação é seletiva e se dá após a absorção da substância através do exoesqueleto da quíntima dos ectoparasitas. Uma vez no interior do organismo do inseto, a deltametrina transportada pela hemolinfa, fixa nos gânglios nervosos periféricos e nas estruturas motoras do Sistema Nervoso Central, produzindo excitabilidade, incoordenação motora, paralisia, letargia e morte do parasita.

INDICAÇÕES

PEDIDERM® está indicado no tratamento e profilaxia da pediculose (piolhos), da fíriase (chatos), da escabiose (sarna) e das infestações por carrapatos em geral.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à deltametrina ou a qualquer outro componente da formulação, alergia respiratória, lesões de pele, como feridas e queimaduras, ou condições que possibilitem maior absorção.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

PEDIDERM® está indicado somente para uso tóxico. Não deve ser ingerido ou inalado. Deve ser mantido fora do alcance dos olhos e mucosas. No caso de contato acidental com os olhos, lavá-los imediatamente com água corrente por alguns minutos. No caso de infecção ou irritação da pele, interromper o tratamento. Desconhecem-se efeitos adversos pelo uso de PEDIDERM® na gravidez e lactação. Contudo deve-se considerar o risco-benefício antes da indicação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Ainda não foram totalmente relatadas as interações do produto com outras drogas e/ou medicamentos.

REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer irritação cutânea, ocular e reações de hipersensibilidade, sobretudo do tipo alergia respiratória. No caso do uso em pele lesada por feridas ou queimaduras, pode ocorrer maior absorção da deltametrina com efeitos gastrointestinais e neurológicos agudos.

POSIOLOGIA E MODO DE USAR

Loção: Friccionar toda região afetada do corpo, caso necessário, deixando permanecer até o próximo banho. Usar durante 4 dias consecutivos.

Shampoo: Deve ser aplicado nos cabelos e couro cabeludo, de preferência durante o banho, fazendo ligeiras fricções com a ponta dos dedos. Deixar nas áreas atingidas durante 5 minutos. Enxaguar bem. Usar durante 4 dias consecutivos. Sob todas as formas, o produto deve ser usado novamente 7 dias após o primeiro uso, repetindo o esquema de tratamento, devido à possível reinfestação por permanência de ovos.

SUPERDOSE

No caso de ingestão acidental, o tratamento é principalmente de suporte. Deve-se induzir vômito nos indivíduos conscientes ou realizar lavagem gástrica nos inconscientes. Pode-se administrar sais catárticos para aumentar o trânsito intestinal e diminuir a absorção intestinal da piperina. No caso de inalação acidental, pode-se necessitar de respiração artificial.

PACIENTES IDOSOS

Não foram relatadas restrições quanto ao uso do produto em pacientes maiores de 65 anos de idade.

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR. NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.

NÚMERO DO LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E PRAZO DE VALIDADE: VIDE CARTUCHO.

CIFARMA - Científica Farmacêutica Ltda.
Rod. BR 153 Km 5,5 - Jardim Guanabara - CEP: 74675-090 - Goiânia/GO
CNPJ: 17.562.075/0001-69 - Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Dra. Michele Caldera Landim - CRF/GO: 5122
Reg. MS: 1.1560.0015



013085

290

Handwritten signatures and marks at the bottom of the page.

300

MAXIVIEW

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Suspensão oftálmica
1mg/mL + 3,5mg/mL + 6.000UI/mL



V.02_08/2016





MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Maxiview

dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Suspensão oftálmica de 1mg/mL + 3,5 mg/mL + 6.000UI/mL: Embalagem contendo 1 frasco goteador com 5mL.

USO OFTÁLMICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL (22 gotas) da suspensão oftálmica contém:

dexametasona.....	1mg
neomicina base (como sulfato).....	3,5mg
sulfato de polimixina B.....	6.000UI

Excipientes: polissorbato 20, cloreto de benzalcônio, hipromelose, cloreto de sódio e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Maxiview é indicado nas condições inflamatórias oculares que respondam aos esteroides e onde exista infecção bacteriana ocular ou risco de infecção. Os esteroides oculares são indicados nas condições inflamatórias das pálpebras e conjuntiva bulbar, córnea e segmento anterior do globo, onde se aceita o risco inerente ao uso de esteroides em certas conjuntivites infectadas para se obter diminuição do edema e inflamação. Também são indicados na uveíte anterior crônica e traumas corneanos causados por queimaduras químicas, por radiação ou térmicas, e também em casos de penetração de corpo estranho. O uso da combinação com antiinfecioso é indicado onde o risco de infecção é grande ou quando se suspeita que um número de bactérias potencialmente perigoso esteja presente no olho. **Maxiview** é ativo contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella / Enterobacter sp*, *Neisseria sp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Este produto não dá cobertura adequada contra *Serratia marcescens* e *Streptococci*, inclusive *Streptococcus pneumoniae*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo cego, randomizado e comparativo realizado por Notivol e Berti¹ foram avaliados 271pacientes submetidos à cirurgia de catarata. Estes pacientes foram divididos em 3 grupos que receberam de forma aleatória colírio de Tobramicina/Dexametasona ou Neomicina-Polimixina B e Dexametasona ou Sulfato de Neomicina.

O principal critério de eficácia foi a ocorrência de inflamação intraocular através da contagem de células no humor aquoso e flare. Todos os pacientes foram examinados no pós-operatório, 3, 8, 14 e 21 dias de pós-operatório. Os autores concluíram que não houve diferença significativa na eficácia e tolerabilidade das formulações avaliadas.

¹ Comparison of topical tobramycin-dexamethasone with dexamethasone-neomycin-polymyxin and neomycinpolymyxin-gramicidin for control of inflammation after cataract surgery: results of a multicenter, prospective, three-arm, randomized, double-masked, controlled, parallel-group study. Clin Ther. 2004 Aug; 26(8):1274-85.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os corticoides atuam suprimindo a resposta inflamatória a uma variedade de agentes e, provavelmente, retardam o processo de cicatrização. Como os corticoides podem inibir o mecanismo de defesa do corpo contra infecções, pode ser aconselhável o uso concomitante de um antimicrobiano se essa inibição for considerada clinicamente significante em um caso particular. A administração de corticoide e antimicrobiano combinados em um mesmo medicamento tem a vantagem da maior conveniência e aceitação pelo paciente. Além disso, assegura-se a dosagem apropriada de cada droga, compatibilidade dos componentes na mesma formulação e, em especial, que o volume correto de droga seja dispensado e retido. A potência relativa dos corticoides depende da estrutura molecular, concentração e da sua liberação do veículo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente. **Maxiview** é contraindicado na ceratite por herpes simples, vaccínia, varicela, e outras infecções virais da córnea ou conjuntiva. Também é contraindicado em doenças micóticas nas estruturas oculares ou infecções oculares parasitárias não tratadas e em infecções oculares por micobactérias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Pode ocorrer, em alguns pacientes, sensibilidade para administração tópica de aminoglicosídeos, tais como a neomicina. A gravidade das reações de hipersensibilidade pode variar de efeitos locais para reações generalizadas, tais como eritema, prurido, urticária, erupções cutâneas, anafilaxia, reações anafiláticas ou reações bolhosas. Se for desenvolvida hipersensibilidade durante o uso deste medicamento, o tratamento deve ser descontinuado.
- Adicionalmente, o uso tópico de neomicina pode levar a uma sensibilização da pele.
- Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada com outros aminoglicosídeos, e deve-se considerar a possibilidade de que os pacientes que se tornam sensibilizados à neomicina tópica podem também ficar sensível a outros aminoglicosídeos tópicos e/ou sistêmicos.
- Reações adversas graves, incluindo neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade ocorreram em pacientes que receberam neomicina sistêmica ou quando aplicada topicamente em feridas abertas ou na danificada. Reações nefrotóxicas e neurotóxicas também ocorreram com polimixina B sistêmica. Embora estes efeitos não foram relatados após o uso ocular tópico deste produto, recomenda-se cautela quando usado concomitantemente com aminoglicosídeo sistêmico ou terapia com polimixina B.
- O uso prolongado de corticosteroides oftálmicos pode resultar em hipertensão e/ou glaucoma ocular, com dano no nervo óptico, diminuição da acuidade visual, alterações no campo visual e formação de catarata subcapsular posterior. Em pacientes sob tratamento com corticosteroide oftálmico prolongado, a pressão intraocular deve ser verificada periodicamente e com frequência. Isso é especialmente importante em pacientes pediátricos, uma vez que o risco de hipertensão ocular induzida por corticosteroide pode ser maior em crianças e pode ocorrer mais cedo do que em adultos.

- O risco de pressão intraocular aumentada induzida por corticosteroide e/ou formação de cataratas é aumentada em pacientes predispostos (por exemplo, diabetes).
- Síndrome de Cushing e/ou supressão adrenal associada a absorção sistêmica de dexametasona oftálmica pode ocorrer após a terapia intensiva contínua ou a longo prazo em pacientes predispostos, incluindo crianças e pacientes tratados com ritonavir. Nestes casos, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente, e sim progressivamente.
- Os corticosteroides podem reduzir a resistência e ajudar na estabilização de bactérias não suscetíveis, fungos ou infecções virais ou parasitárias e mascarar os sinais clínicos da infecção.
- Deve-se suspeitar de infecção fúngica em pacientes com úlcera de córnea persistente. Se ocorrer infecção fúngica, a terapia com corticosteroides deve ser interrompida.
- Assim como ocorre com outros anti-infecciosos, o uso prolongado de antibióticos, como a neomicina e a polimixina, pode resultar na proliferação de organismos não susceptíveis, incluindo fungos. Se ocorrer uma superinfecção, suspenda o uso e inicie uma terapêutica alternativa.
- Os corticosteroides oftálmicos tópicos podem retardar a cicatrização de feridas da córnea. Os AINEs tópicos também são conhecidos por retardar ou atrasar a cura. O uso concomitante de AINEs tópicos e esteroides tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").
- Nas doenças que causam adelgaçamento da córnea ou da esclera, são conhecidos casos de perfuração com o uso de corticosteroides tópicos.
- O uso de lentes de contato não é incentivado durante o tratamento de uma inflamação ou infecção ocular. **Maxiview** contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação ocular e é conhecido por alterar a coloração das lentes de contato gelatinosas. Evite o contato com lentes de contato gelatinosas. No caso do paciente estar autorizado a usar lentes de contato, ele deve ser instruído a retirar as lentes de contato antes da aplicação de **Maxiview** e esperar por pelo menos 15 minutos antes da reinsertão.
- Oclusão naso-lacrimal ou fechar suavemente a pálpebra após a administração é recomendado. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados por via ocular e resultar numa diminuição de reações adversas sistêmicas.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas. Se ocorrer visão turva após a instilação, o paciente deve esperar até que a visão volte ao normal antes de dirigir ou operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

- Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o uso de neomicina ou polimixina B afetar a fertilidade masculina ou feminina. Existem dados clínicos limitados para avaliar o efeito da dexametasona sobre a fertilidade masculina ou feminina. A dexametasona se demonstrou livre de efeitos adversos sobre a fertilidade em uma espécie de rato com gonadotrofina coriônica primária.

- Gravidez

Não há, ou há em quantidade limitada dados sobre o uso de dexametasona, neomicina ou polimixina B em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva.

Os antibióticos aminoglicosídeos, como a neomicina, não atravessam a placenta após a administração intravenosa em mulheres grávidas. Exposição sistêmica não-clínica e clínica para aminoglicosídeos tem sido demonstrada, induzindo a ototoxicidade e a nefrotoxicidade. Na dose baixa administrada através do uso tópico, a neomicina não deverá causar ototoxicidade ou nefrotoxicidade de exposição no útero. Em um estudo com ratos, onde foram administrados por via

oral a neomicina em até 25mg/kg de peso corporal/dia, não foi observada nenhuma evidência de toxicidade materna, toxicidade fetal ou teratogenicidade.

O uso prolongado ou repetido de corticóide durante a gravidez tem sido associado a um risco aumentado de retardamento do crescimento intra-uterino. Os recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteróides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipoadrenalismo.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva após a administração sistêmica e ocular de dexametasona. Não há dados disponíveis sobre a segurança de polimixina B em fêmeas gestantes.

Maxiview não é recomendado durante a gravidez.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez, e portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Lactação

Desconhece-se se a dexametasona, neomicina ou polimixina B administradas pela via tópica oftálmica são excretadas no leite humano. No entanto, uma vez que os corticosteróides sistêmicos e aminoglicosídeos podem ser distribuídos para o leite, não se pode excluir o risco para a criança amamentada.

Os aminoglicosídeos são excretados no leite humano após administração sistêmica. Não existem dados disponíveis sobre a passagem de dexametasona e polimixina B no leite materno humano. No entanto, é provável que a quantidade de dexametasona, neomicina e polimixina B não seja detectável no leite humano e não seja capaz de produzir efeitos clínicos na criança após o uso materno adequado deste produto tópico.

Um risco para a criança amamentada não pode ser excluído. Deve ser tomada a decisão se seria mais adequado suspender o aleitamento ou suspender/abster-se do tratamento com o medicamento, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de esteroides tópicos e AINEs tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização da córnea. Em pacientes tratados com ritonavir, as concentrações plasmáticas de dexametasona podem aumentar.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Maxiview deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

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:

Maxiview apresenta-se como uma suspensão homogênea de coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

AGITAR BEM ANTES DE USAR. Instilar 1 ou 2 gotas topicamente no saco conjuntival. Em casos graves, as gotas podem ser administradas de hora em hora, diminuindo-se gradativamente a dosagem até a interrupção quando se notar melhora da inflamação. Em casos leves, as gotas podem ser utilizadas de 4 a 6 vezes por dia.

Não deixe que a ponta do frasco toque seus olhos ou área ao redor dos olhos. Para evitar possível contaminação do frasco, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície. Mantenha o frasco bem fechado após o uso. O uso do frasco de medicamento por mais de uma pessoa pode espalhar a infecção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$), ou desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponível). Dentro de cada um-grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As reações adversas foram observadas durante estudos clínicos e na vigilância pós-comercialização com dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B.

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 18.0)
Distúrbios oculares	Incomum: Ceratite, aumento da pressão intraocular, prurido ocular, desconforto ocular e olhos irritados

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte (as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis):

Classificação por sistema de órgão	Termo preferido MedDRA (v. 18.0)
Distúrbios do Sistema Imune	Hipersensibilidade
Distúrbios do Sistema Nervoso	Dor de cabeça
Distúrbios oculares	Ceratite ulcerativa, visão borrada, fotofobia, midríase, ptose palpebral, dor nos olhos, inchaço do olho, sensação de corpo estranho nos olhos, hiperemia ocular, aumento do lacrimejamento
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Síndrome de Stevens-Johnson

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

10. SUPERDOSE

Devido às características desta preparação destinada para uso tópico, nenhum efeito tóxico é previsto quando administrada nos olhos nas doses recomendadas, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de um tubo.

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

N.º do lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: **VIDE CARTUCHO.**

Registro M.S. n.º 1.5423.0188

Farm. Resp.: Rafaella C. A. Chimiti - CRF-GO n.º 4262

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS - GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

V.02_08/2016

013092

[Handwritten signature]

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 25/05/2016.



[Handwritten signature]

V.02_08/2016

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Anexo B
Histórico de Alteração para a 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 da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/07/2015	0660155/15-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	27/07/2015	0660155/15-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	27/07/2015	Versão Inicial	VPS	1MG/ML + 3,5 MG/ML + 6.000UI/ML CT FR GOT PLAS OPC
01/10/2015	0873801/15-7	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula Adequação a Intercambialidade	01/10/2015	0873801/15-7	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula Adequação a Intercambialidade	01/10/2015	Adequação a Intercambialidade	VPS	1MG/ML + 3,5 MG/ML + 6.000UI/ML CT FR GOT PLAS OPC
23/08/2016	--	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	--	--	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	--	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas 10. Superdosagem	VPS	1MG/ML + 3,5 MG/ML + 6.000UI/ML CT FR GOT PLAS OPC

013093

V00_07/2015

[Handwritten signature]

310

HYSTIN

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido
2mg

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Hystin maleato de dexclorfeniramina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido de 2mg: Embalagem contendo 500 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

maleato de dexclorfeniramina.....2mg

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, corante vermelho allura laca FD&C nº 40 e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

Hystin é indicado para alergia, prurido, rinite alérgica, urticária, picada de inseto, conjuntivite alérgica, dermatite atópica e eczemas alérgicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vinte e três pacientes com urticária crônica foram tratados com cinarizina, dexclorfeniramina e placebo em um estudo duplo-cego, cruzado. Em comparação ao tratamento com placebo tanto a cinarizina como a dexclorfeniramina causaram uma melhora estatisticamente significativa dos sintomas clínicos ($p < 0,01$).

Não ocorreram diferenças significativas entre cinarizina e dexclorfeniramina, que foram igualmente eficazes no tratamento de urticária crônica.¹

Um estudo duplo-cego foi realizado em 65 pacientes com rinite sazonal para comparar a eficácia e tolerância de terfenadina e dexclorfeniramina. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber tratamento durante 1 semana com 60mg de terfenadina 2 vezes ao dia, ou 2 mg de maleato de dexclorfeniramina 3 vezes ao dia. Antes e após o tratamento, os pacientes foram submetidos a testes cutâneos para reatividade ao pólen e aqueles que foram positivos também tiveram medidas rinomanométricas realizadas para resistência nasal. Diários foram usados pelos pacientes para registrar a gravidade da obstrução nasal, rinorreia, espirros, olhos lacrimejantes, irritados e vermelhos, irritação do nariz, garganta, olhos e tosse. Foram avaliadas a frequência e a gravidade dos efeitos colaterais. Contagem de pólen foram tomadas diariamente durante o período de tratamento. Os resultados mostraram que tanto a terfenadina como a dexclorfeniramina produziram bom ou excelente alívio dos principais sintomas em 78% e 73% dos pacientes, respectivamente. Não houve correlação significativa entre a contagem de pólen e a redução da gravidade dos sintomas. Ambas as drogas produziram uma redução da resistência nasal total, mas isso não foi significativamente diferente do valor inicial, nem houve uma diferença significativa entre os tratamentos.²

Maleato de dexclorfeniramina 6mg foi comparado com Terfenadina 60mg para a eficácia no controle dos sintomas da febre do feno Ragweed, bem como a tolerância e a ocorrência de reações adversas. O estudo foi realizado com grupos

paralelos multicêntricos randomizados, duplo-cego, que envolveu 174 pacientes divididos igualmente, 87 recebendo dexclorfeniramina e 87 terfenadina, por um período de duas semanas durante a última quinzena de agosto e a primeira quinzena de setembro 1983. O estudo indicou que dexclorfeniramina nas doses testadas, foi significativamente mais eficaz no controle dos sintomas da febre do feno do que a terfenadina.³

Referências bibliográficas:

1. Kalimo K, Jansen CT. Treatment of chronic urticarial with an inhibitor of complement activation (cinnarizine). *Ann Allergy*.1980; 44(1):34-7.
2. Pastorello EA, Ortolani C, Gerosa S, et al. Antihistaminic treatment of allergic rhinitis: a double-blind study with terfenadine versus dexchlorpheniramine. *Pharmacother*. 1987;5(2):69-75.
3. Gutkowski A, Del Carpio J, Gelinas B, et al. Comparative study of the efficacy, tolerance and side effects of dexchlorpheniramine maleate 6mg b.i.d. with terfenadine 60mg b.i.d. *J Int Med Res*.1985:13(5):284-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O **Hystin** é um composto sintético que antagoniza eficazmente os efeitos característicos da histamina, sendo, assim, de valor clínico na prevenção e no alívio das manifestações alérgicas.

Sua ação parece depender da competição com a histamina pelos receptores celulares.

Experimentos *in vitro* e *in vivo* da potência anti-histamínica dos isômeros opticamente ativos da clorfeniramina demonstraram que a atividade predominante deve-se ao isômero dextrógeno da dexclorfeniramina.

Após administração oral de 4mg de maleato de clorfeniramina, em voluntários sadios em jejum, houve rápida detecção nos níveis sanguíneos. O pico de concentração sanguínea foi de aproximadamente 7mg/mL, alcançado após 3 horas da administração. A meia-vida do maleato de clorfeniramina variou de 20 a 24 horas. Após a administração de dose única de maleato de clorfeniramina marcado com trítio, a droga foi extensivamente metabolizada tanto quando administrada por via oral ou como por via intravenosa. A droga e seus metabólitos foram primariamente excretados pela urina, com 19% da dose aparecendo em 24 horas e um total de 34% em 48 horas.

Em um estudo em voluntários sadios, a alta velocidade do fluxo de urina ácida resultou em uma alta velocidade de excreção do maleato de clorfeniramina. Durante uma faixa de concentração plasmática de 0,28 a 1,24mcg/mL, a clorfeniramina encontrava-se 72% a 69% ligada às proteínas plasmáticas, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou a outros anti-histamínicos de estrutura química similar. **Hystin**, como os demais anti-histamínicos, não deve ser usado em prematuros ou recém-nascidos e em pacientes que estão fazendo uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

Hystin é contraindicado para menores de 6 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mantenha este medicamento fora do alcance das crianças e animais domésticos. Não permita que outra pessoa utilize este medicamento e não o utilize para tratar outras doenças. Não utilize este produto com maior frequência ou em doses maiores do que o recomendado na bula.

Se você teve qualquer alergia séria ou qualquer reação incomum a outro produto para alergia, tosse ou resfriado, ou se você desenvolveu algum tipo de reação enquanto estava tomando Hystin, entre em contato com seu médico ou farmacêutico antes de continuar o tratamento com este produto.

Este medicamento pode afetar o comportamento de algumas pessoas, tornando-as sonolentas, com tontura e estado de alerta diminuído. Tenha certeza de como você reage a este medicamento antes de realizar atividades que possam ser perigosas se você não estiver alerta.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Não se esqueça de dizer ao seu médico ou farmacêutico, antes de iniciar o tratamento com este produto, se você tem glaucoma ou algum outro problema ocular, problemas no intestino ou estômago, úlcera, próstata aumentada, entupimento das vias urinárias ou dificuldade em urinar, doença no coração, hipertensão arterial, problemas na tireoide ou problemas respiratórios, pois este medicamento deve ser usado com cautela nestas situações.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Hystin contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Este medicamento pode causar doping.

Precauções

Os antialérgicos têm efeito aditivo com o álcool e outros depressores do Sistema Nervoso Central, como sedativos, hipnóticos e tranquilizantes.

Uso em idosos

Em pacientes com mais de 60 anos poderá causar maior sonolência, vertigem e hipotensão arterial.

Uso em crianças

Os antialérgicos podem causar excitação em crianças.

Gravidez - Categoria de risco B: Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

Hystin poderá ser utilizado durante os primeiros dois trimestres de gestação somente se claramente necessário e sob estrito acompanhamento médico.

Este produto não deverá ser utilizado durante o terceiro trimestre de gestação porque recém-nascidos e prematuros poderão apresentar reações severas aos anti-histamínicos. Não foi comprovado se o Hystin é excretado no leite materno e, portanto, deve haver precaução na administração a mulheres que estão amamentando.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

Os IMAOs prolongam e intensificam os efeitos dos anti-histamínicos, podendo ocorrer hipotensão arterial grave. O uso de anti-histamínicos com álcool e medicamentos para depressão, podem potencializar os efeitos sedativos. A ação dos anticoagulantes orais pode ser diminuída por anti-histamínicos. Depressores do sistema nervoso central como sedativos, hipnóticos e tranquilizantes, podem potencializar os efeitos sedativos

Interações em testes laboratoriais

O tratamento com **Hystin** deverá ser suspenso dois dias antes da execução de teste de pele para detectar alergia, pois este medicamento poderá afetar os resultados destes testes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Hystin deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e da umidade.

Validade do medicamento: 24 meses.

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:

Hystin apresenta-se na forma de comprimido, circular plano, com vinco e de coloração rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Hystin é indicado para uso oral. A dose deverá ser individualizada de acordo com a necessidade e resposta individual do paciente.

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 1 comprimido 3 a 4 vezes por dia. Não ultrapassar a dose máxima de 12mg/dia (ou seja, 6 comprimidos/dia).

Crianças de 6 a 12 anos: 1/2 comprimido três vezes por dia. Um máximo de 6mg diários (ou seja, 3 comprimidos/dia).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Poderá ocorrer sonolência leve ou moderada durante o uso deste medicamento. Os eventos adversos de maleito de dexclorfeniramina são apresentados em frequência decrescente a seguir:

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Sonolência leve ou moderada durante o uso;

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Cardiovasculares: hipotensão arterial; cefaleia; taquicardia;

Gerais devido o uso de antialérgico: urticária; prurido; erupções na pele; sensibilidade na pele quando exposta ao sol; hiperhidrose calafrios; fraqueza; choque anafilático;

Gastrintestinais: azia; desconforto gástrico; obstipação; náuseas;

Geniturinários: disúria; poliúria alterações no ciclo menstrual;

Hematológicos: anemia hemolítica; anemia hipoplásica; trombocitopenia e agranulocitose;

Neurológicos: visão borrada e nervosismo;

Respiratórios: espessamento das secreções brônquicas; compressão do tórax; desconforto nasal; dificuldade respiratória.

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

10. SUPERDOSE

Na ocorrência de superdose, o tratamento de emergência deve ser iniciado imediatamente. A dose letal de dexclorfeniramina estimada no homem é de 2,5 a 5,0mg por kg.

As manifestações podem variar desde depressão do Sistema Nervoso Central como: sedação, apneia, redução do estado de alerta mental, insuficiência cardíaca, insônia, alucinações, tremores ou convulsões, até morte.

Outros sinais e sintomas podem incluir tontura, zumbidos, ataxia, visão borrada e hipotensão arterial.

Excitação, assim como os sinais e sintomas semelhantes à ação da atropina (manifestações no estômago e intestino, boca seca, midríase, rubor e hipertermia), são mais observadas em crianças.

Tratamento: considerar as medidas padrão para remoção de qualquer droga que não foi absorvida pelo estômago, tais como: adsorção por carvão vegetal ativado administrado sob a forma de suspensão em água e lavagem gástrica. O

agente preferido para a lavagem gástrica, em crianças, é a solução salina fisiológica. Em adultos, poderá ser usada água filtrada; entretanto, antes de se proceder à instilação seguinte, deverá ser retirado o maior volume possível do líquido já administrado. Os agentes catárticos salinos atraem água para o intestino por osmose e, portanto, podem ser valiosos por sua ação diluente rápida do conteúdo intestinal. Após administrar-se tratamento de emergência, o paciente deverá permanecer sob observação clínica.

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

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

VENDA SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA

N.º do lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO.

Registro M.S. nº 1.5423.0012

Farm. Resp.: Rafaella C. A. Chimiti - CRF-GO nº 4262

GeoLab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/07/2014



V.00_09/2014