

CONIMS - Consórcio Intermunicipal de Saúde

Nº de Processo

099 / 2018.

Setor: Licitação

Modalidade: Pregão Eletrônico nº 33/2018.

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

Emissão em ___ / ___ / ___

Conclusão em ___ / ___ / ___

Observações:

46 VOLUME XLVI

PROTOCOLO Nº _____

DIA _____

HORA _____

ASSINATURA _____

cg

Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]
Destinação:	Comercial
Restrito a hospitais:	Não Informado
Tarja:	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência:	Não
Apresentação fracionada:	Não

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP MED	XAROPE	3	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400035
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO DE VIDRO AMBAR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG/ML XPE CX 60 FR VD AMB X 120 ML + 60 CP MED (EMB HOSP)	XAROPE	4	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400043
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO DE VIDRO AMBAR - Primária CAIXA DE CARTOLINA COM COLMEIA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML + CP MED	XAROPE	5	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400051
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO DE VIDRO AMBAR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG/ML XPE CX 60 FR VD AMB X 100 ML + 60 CP MED (EMB HOSP)	XAROPE	6	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400061
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO DE VIDRO AMBAR - Primária CAIXA DE CARTOLINA COM COLMEIA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + CP MED	XAROPE	7	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400078
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO DE VIDRO AMBAR - Primária		

	CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]
Via de Administração:	ORAL
IFA único:	Sim
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]
Destinação:	Comercial
Restrito a hospitais:	Não Informado
Tarja:	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência:	Não
Apresentação fracionada:	Não

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG/ML XPE CX 60 FR VD AMB X 120 ML + 60 CP MED (EMB HOSP)	XAROPE	8	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400086
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO DE VIDRO AMBAR - Primária CAIXA DE CARTOLINA COM COLMEIA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG/G GRAN SOL CT 10 ENV AL/PAP X 5G	GRANULADO PARA PREPARACAO EXTEMPORANEA	9	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400094
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	BISNAGA DE ALUMINIO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais DEVINTEX COSMETICOS LTDA - JANDIRA - BRASIL GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		

	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]
Destinação:	Profissional /Empresa Especializada Profissional /Empresa Especializada Comercial
Restrito a hospitais:	Não Informado
Tarja:	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência:	Não
Apresentação fracionada:	Não

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG/G GRAN SOL CT 16 ENV AL/PAP X 5G	GRANULADO PARA PREPARACAO EXTEMPORANEA	10	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400108
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG/G GRAN SOL CT 50 ENV AL/PAP X 5G (EMB MULT)	GRANULADO PARA PREPARACAO EXTEMPORANEA	11	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400116
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		

Medicamento referência:	Não
Apresentação fracionada:	Não

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG/G GRAN SOL CT 60 ENV AL/PAP X 5G (EMB MULT)	GRANULADO PARA PREPARACAO EXTEMPORANEA	12	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400124
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG/G GRAN SOL CT 200 ENV AL/PAP X 5G (EMB MULT)	GRANULADO PARA PREPARACAO EXTEMPORANEA	13	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400132
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Sim		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG/G GRAN SOL CT 500 ENV AL/PAP X 5G (EMB HOSP)	GRANULADO PARA PREPARACAO EXTEMPORANEA	14	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400140
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		

Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]
Via de Administração:	ORAL
IFA único:	Sim
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]
Destinação:	Comercial
Restrito a hospitais:	Não Informado
Tarja:	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência:	Não
Apresentação fracionada:	Não

08

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG/G GRAN SOL CT 10 ENV AL/PAP X 5G	*****	15	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400159
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG/G GRAN SOL CT 16 ENV AL/PAP X 5G	*****	16	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400167
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		

08

08

IFA único:	Não
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]
Destinação:	Comercial
Restrito a hospitais:	Não Informado
Tarja:	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência:	Não
Apresentação fracionada:	Não

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG/G GRAN SOL CT 50 ENV AL/PAP X 5G (EMB MULT)	*****	17	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400175
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG/G GRAN SOL CT 60 ENV AL/PAP X 5G (EMB MULT)	*****	18	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400183
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		

Medicamento referência:	Não
Apresentação fracionada:	Não

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG/G GRAN SOL CT 200 ENV AL/PAP X 5G (EMB MULT)	*****	19	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400191
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG/G GRAN SOL CT 500 ENV AL/PAP X 5G (EMB HOSP)	*****	20	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400205
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
120 MG/G GRAN SOL CT 10 ENV AL/PAP X 5G	*****	21	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400213
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		

Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]
Via de Administração:	ORAL
IFA único:	Não
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]
Destinação:	Comercial
Restrito a hospitais:	Não Informado
Tarja:	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência:	Não
Apresentação fracionada:	Não

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
120 MG/G GRAN SOL CT 16 ENV AL/PAP X 5G	*****	22	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400221
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
120 MG/G GRAN SOL CT 50 ENV AL/PAP X 5G (EMB MULT)	*****	23	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400231
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		

IFA único:	Não
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]
Destinação:	Comercial
Restrito a hospitais:	Não Informado
Tarja:	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência:	Não
Apresentação fracionada:	Não

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
120 MG/G GRAN SOL CT 60 ENV AL/PAP X 5G (EMB MULT)	*****	24	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400248
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
120 MG/G GRAN SOL CT 200 ENV AL/PAP X 5G (EMB MULT)	*****	25	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400256
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		

013410

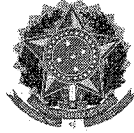
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		
Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
120 MG/G GRAN SOL CT 500 ENV AL/PAP X 5G (EMB HOSP)	*****	26	25/02/2009
Validade:	24 meses	Registro:	1542301400264
Princípio Ativo:	ACETILCISTEÍNA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	ENVELOPE DE PAPEL / ALUMINIO / POLIETILENO - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - ANÁPOLIS - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração:	ORAL		
IFA único:	Não		
Conservação:	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição:	Venda sem Prescrição Médica		
Restrição de uso:	[sem dados cadastrados]		
Destinação:	Comercial		
Restrito a hospitais:	Não Informado		
Tarja:	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência:	Não		
Apresentação fracionada:	Não		

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.





013411

09

3

Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão
Secretaria de Gestão

Sistema de Cadastramento Unificado de Fornecedores - SICAF

Certificado de Registro Cadastral - CRC

(Emissão conforme art. 17 da Instrução Normativa nº 03, de 26 abril de 2018)

CNPJ: 12.889.035/0001-02
Razão Social: INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

Atividade Econômica Principal:

4644-3/01 - COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO

Endereço:

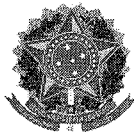
RUBENS DERKS, 105 - INDUSTRIAL - Erechim / Rio Grande do Sul

Observações:

A veracidade das informações poderá ser verificada no endereço www.comprasgovernamentais.gov.br.
Este certificado não substitui os documentos enumerados nos artigos 28 a 31 da Lei nº 8.666, de 1993.

Emitido em: 05/12/2018 16:10

1 de 1



013412

eg

Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão
Secretaria de Gestão

Sistema de Cadastramento Unificado de Fornecedores - SICAF

Declaração

Declaramos para os fins previstos na Lei nº 8.666, de 1993, conforme documentação registrada no SICAF, que a situação do fornecedor no momento é a seguinte:

Dados do Fornecedor

CNPJ: 12.889.035/0001-02

Razão Social: INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

Nome Fantasia:

Situação do Fornecedor: **Credenciado**

Data de Vencimento do Cadastro: 24/01/2019

Ocorrências e Impedimentos

Ocorrência: **Consta**

Impedimento de Licitar: **Nada Consta**

Níveis cadastrados:

I - Credenciamento

II - Habilitação Jurídica

III - Regularidade Fiscal e Trabalhista Federal

Receita Federal e PGFN Validade: 02/06/2019

FGTS Validade: 03/01/2019

Trabalhista (<http://www.tst.jus.br/certidao>) Validade: 02/06/2019

IV - Regularidade Fiscal Estadual/Distrital e Municipal

Receita Estadual/Distrital Validade: 28/01/2019

Receita Municipal Validade: 03/03/2019

V - Qualificação Técnica

VI - Qualificação Econômico-Financeira

Validade: 31/05/2019

Esta declaração é uma simples consulta e não tem efeito legal

Emitido em: 05/12/2018 16:11

CPF: 016.789.820-59 Nome: JHONATAN BONI

Ass: _____

1 de 1

013413
eg

Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão
Secretaria de Gestão

Sistema de Cadastramento Unificado de Fornecedores - SICAF

Relatório Nível V - Qualificação Técnica

Dados do Fornecedor

CNPJ: 12.889.035/0001-02
Razão Social: INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
Nome Fantasia:
Situação do Fornecedor: **Credenciado**

Dados do Nível

Situação do Nível: **Cadastrado**

Entidades de Classe

Entidade e UP	Nº Registro	Data de Validade
Agência Nacional da Vigilância Sanitária ANVISA	1.08.874-0	01/06/2019
conselho regional de farmacia	21643	31/03/2019



013414
cg

Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão
Secretaria de Gestão

Sistema de Cadastramento Unificado de Fornecedores - SICAF

Relatório Nível VI - Qualificação Econômico-Financeira

Dados do Fornecedor

CNPJ: 12.889.035/0001-02
Razão Social: INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
Nome Fantasia:
Situação do Fornecedor: Credenciado

Dados do Nível

Situação do Nível: Cadastrado

Dados do Balanço anual - 01/2017

Exercício Financeiro:

Período: 01/2017 a 12/2017 Validade: 05/2019

Certidão de Falência / Recuperação

Data de Validade: 03/02/2019 Código de Controle: 245aba1f52c9480073b0ea92

(20)

RP

CS

RS

RP

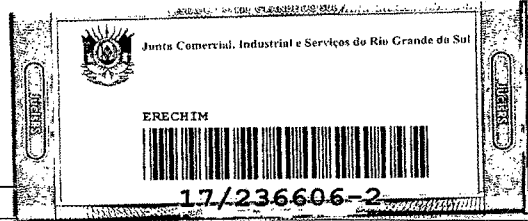
013415

4



Secretaria da Micro e Pequena Empresa da Presidência da República
Secretaria de Racionalização e Simplificação
Departamento de Registro Empresarial e Integração

Nº DO PROTOCOLO (Uso da Junta Comercial)



NIRE (da sede ou filial, quando a sede for em outra UF) **43206779424**
Código da Natureza Jurídica **2062**
Nº de Matrícula do Agente Auxiliar do Comércio

1 - REQUERIMENTO

ILMO. SR. PRESIDENTE DA JUNTA COMERCIAL, INDUSTRIAL E SERVIÇOS DO RIO GRANDE DO SUL

NOME: **INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**
(da Empresa ou do Agente Auxiliar do Comércio)

requer a V.Sª o deferimento do seguinte ato:

Nº FCN/RE



RS2201701037004

Nº DE VIAS	CÓDIGO DO ATO	CÓDIGO DO EVENTO	QTDE	DESCRIÇÃO DO ATO / EVENTO
1	002			ALTERACAO
		021	1	ALTERACAO DE DADOS (EXCETO NOME EMPRESARIAL)
		051	1	CONSOLIDACAO DE CONTRATO/ESTATUTO

Representante Legal da Empresa / Agente Auxiliar do Comércio:

ERECHIM - RS
Local

Nome: **JHONATAN BONI**
Telefone de Contato: **(51) 3522-1222**
Assinatura:

7 Agosto 2017
Data

2 - USO DA JUNTA COMERCIAL

DECISÃO SINGULAR DECISÃO COLEGIADA

Nome(s) Empresarial(ais) igual:

SIM

JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

CERTIFICO O REGISTRO EM: **23/08/2017 SOB Nº: 4497043**
Protocolo: **17/236606-2, DE 21/08/2017**

Empresa: **43 2 0677942 4**
INOVAMED COMERCIO DE
MEDICAMENTOS LTDA

Processo em Ordem
À decisão

CLEVERTON SIGNOR
SECRETÁRIO-GERAL

Data

NÃO NÃO
Data Responsável Data Responsável

Responsável

DECISÃO SINGULAR

- Processo em exigência. (Vide despacho em folha anexa)
- Processo deferido. Publique-se e arquite-se.
- Processo indeferido. Publique-se.

2ª Exigência 3ª Exigência 4ª Exigência 5ª Exigência

22.08.17
Data

CELSO A. SPIVAKOSKI
Port. 41/06 Doe. Mat. 21046
Jucers/Micro Erechim-RS
Responsável

DECISÃO COLEGIADA

- Processo em exigência. (Vide despacho em folha anexa)
- Processo deferido. Publique-se e arquite-se.
- Processo indeferido. Publique-se.

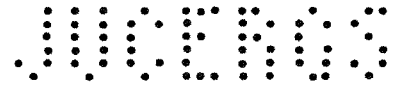
2ª Exigência 3ª Exigência 4ª Exigência 5ª Exigência

Data Vogal Vogal Vogal

Presidente da Turma

OBSERVAÇÕES

A Junta Comercial, Industrial e Serviços do Estado do Rio Grande do Sul certifica que o documento protocolizado sob o nº 17/236606-2, referente à empresa INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, NIRE 4320677942-4, foi deferido e arquivado sob o nº 4497043, em 23/08/2017. A validação deste documento poderá ser feita no site desta Junta Comercial - <http://www.jucisrs.rs.gov.br/>, informe o nº do protocolo e sua chave de segurança 4UYBV. Este documento foi autenticado e assinado digitalmente em 29/08/2017 às 15:26, por Cleverton Signor – Secretário Geral.



**06ª Alteração Contratual e Consolidação do Contrato Social de
 INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
 CNPJ 12.889.035/0001-02**

JHONATAN BONI, brasileiro, comerciante, natural de Erval Grande/RS, nascido em 28/09/1991, solteiro, maior, capaz, portador da carteira de identidade nº. 2105024927, expedida pela SJS/RS e CPF nº. 016.789.820-59, residente e domiciliado à Rua Pedro Alvares Cabral, nº. 610, apartamento 1101, bairro Centro, no município de Erechim/RS, CEP 99700-252;

PAULO MAURICIO FORMICA, brasileiro, economiário, natural de Passo Fundo/RS, nascido em 28/06/1983, casado pelo regime de comunhão parcial de bens, portador da carteira de identidade nº. 2064708031, expedida pela SSP/RS e CPF nº. 000.722.630-67, residente e domiciliado à Avenida Júlio Borella, nº. 1441, apartamento 703, bairro Centro, no município de Marau/RS, CEP 99150-000;

SEDINEI ROBERTO STIEVENS, brasileiro, comerciante, natural de Nonoai/RS, nascido em 17/03/1984, solteiro, maior, capaz, portador da carteira de identidade nº. 1089436834, expedida pela SJS/RS e CPF nº. 004.421.050-70, residente e domiciliado à Rua Aratiba, nº. 572, apartamento 202, bairro Centro, no município de Erechim/RS, CEP 99700-018;

VANDERLEI STIEVENS, brasileiro, comerciante, natural de Nonoai/RS, nascido em 17/09/1985, solteiro, maior, capaz, portador da carteira de identidade nº. 4083341612, expedida pela SJS/RS e CPF nº. 007.304.360-55, residente e domiciliado à Rua Aratiba, nº. 572, apartamento 202, bairro Centro, no município de Erechim/RS, CEP 99700-018.

Únicos sócios componentes da sociedade empresária limitada que gira sob o nome empresarial de **INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**, com sua sede social na Rua Rubens Derks, nº. 105, Loteamento Rubens Derks, bairro Industrial, no município de Erechim/RS, CEP 99700-970, inscrita no CNPJ sob nº. 12.889.035/0001-02, com contrato social de constituição arquivado na Junta Comercial do Rio Grande do Sul sob NIRE nº. 43.206.779.424 em 18/11/2010 e última alteração contratual arquivada na Junta Comercial do Rio Grande do Sul sob nº. 4234820 em 19/02/2016, resolvem de comum e perfeito acordo efetuar a presente alteração e consolidação contratual através das cláusulas e condições seguintes:

PRIMEIRA

A sociedade passa a ter sua sede social no seguinte endereço:
Rua Rubens Derks, nº. 105, bairro Industrial, no município de Erechim/RS, CEP 99706-300.

SEGUNDA

O sócio, **JHONATAN BONI**, que possui na sociedade **168.000** (cento e sessenta e oito mil) quotas de capital social, no valor nominal de **R\$ 1,00** (um real) cada uma totalizando **R\$ 168.000,00** (cento e sessenta e oito mil reais), correspondente a 28,00% do capital total, resolve de livre e espontânea vontade vender parte de suas quotas, bens e direitos que possui na sociedade para o sócio:

PAULO MAURICIO FORMICA, pelo preço justo e acertado de **R\$ 18.000,00** (dezoito mil reais), equivalente a **18.000** (dezoito mil) quotas de capital, valor que recebe neste ato em moeda corrente nacional, dando plena e total quitação, não tendo nada a reclamar agora ou no futuro referente a presente transação.

1/5

TERCEIRA

O sócio, **SEDINEI ROBERTO STIEVENS**, que possui na sociedade **168.000** (cento e sessenta e oito mil) quotas de capital social, no valor nominal de **R\$ 1,00** (um real) cada uma totalizando **R\$ 168.000,00** (cento e sessenta e oito mil reais), correspondente a 28,00% do capital total, resolve de livre e espontânea vontade vender parte de suas quotas, bens e direitos que possui na sociedade para o sócio:

PAULO MAURICIO FORMICA, pelo preço justo e acertado de **R\$ 18.000,00** (dezoito mil reais), equivalente a **18.000** (dezoito mil) quotas de capital, valor que recebe neste ato em moeda corrente nacional, dando plena e total quitação, não tendo nada a reclamar agora ou no futuro referente a presente transação.

QUARTA

O sócio, **VANDERLEI STIEVENS**, que possui na sociedade **168.000** (cento e sessenta e oito mil) quotas de capital social, no valor nominal de **R\$ 1,00** (um real) cada uma totalizando **R\$ 168.000,00** (cento e sessenta e oito mil reais), correspondente a 28,00% do capital total, resolve de livre e espontânea vontade vender parte de suas quotas, bens e direitos que possui na sociedade para o sócio:

PAULO MAURICIO FORMICA, pelo preço justo e acertado de **R\$ 18.000,00** (dezoito mil reais), equivalente a **18.000** (dezoito mil) quotas de capital, valor que recebe neste ato em moeda corrente nacional, dando plena e total quitação, não tendo nada a reclamar agora ou no futuro referente a presente transação.

QUINTA

Em decorrência das transações acima o capital social continua sendo de **R\$ 600.000,00** (seiscentos mil reais), totalmente integralizado, correspondente a **600.000** (seiscentas mil) quotas no valor nominal de **R\$ 1,00** (um real) cada uma, distribuído aos sócios da seguinte forma:

SÓCIOS	%	QUOTAS	CAPITAL SOCIAL R\$
JHONATAN BONI	25,00	150.000	150.000,00
PAULO MAURICIO FORMICA	25,00	150.000	150.000,00
SEDINEI ROBERTO STIEVENS	25,00	150.000	150.000,00
VANDERLEI STIEVENS	25,00	150.000	150.000,00
TOTAL	100,00	600.000	600.000,00

SEXTA

A administração da sociedade será exercida pelos sócios **JHONATAN BONI**, **SEDINEI ROBERTO STIEVENS** e **VANDERLEI STIEVENS**, em conjunto ou separadamente, em juízo ou fora dele, sendo vedado, no entanto, o uso da denominação social em atividades estranhas ao interesse social ou assumir obrigações seja em favor de qualquer dos quotistas ou terceiros.

6.1 - A administração da sociedade pode alienar, hipotecar ou dar em garantia real bens móveis e imóveis da mesma, desde que com a concordância dos outros sócios.

6.2 - Fica a administração da sociedade dispensada de prestar caução para garantia de sua gestão.

SÉTIMA

Os administradores declaram, sob as penas da Lei, que não estão impedidos de exercerem a administração da sociedade, por lei especial, ou em virtude de condenação criminal, ou por se encontrarem sob os efeitos dela, a pena que vede por lei especial, nem condenados à pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos; crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato; ou a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra as normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, a fé pública ou a propriedade.

OITAVA

As demais cláusulas e condições expressas no contrato social de constituição e posteriores alterações contratuais, que não foram modificadas e nem alteradas pelo presente instrumento, permanecem em pleno vigor e ratificadas.

Considerando as alterações ocorridas, os sócios resolvem consolidar o contrato social da sociedade, o qual, doravante, passa a ser regido pelas cláusulas e condições seguintes:

CONSOLIDAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL**DA DENOMINAÇÃO SOCIAL, SEDE, OBJETO E DURAÇÃO**

1ª. A sociedade empresária limitada, gira sob o nome empresarial de:

INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

2ª. A sociedade está inscrita no CNPJ 12.889.035/0001-02, com contrato social de constituição arquivado na Junta Comercial do Rio Grande do Sul sob NIRE nº. 43.206.779.424 em 18/11/2010.

3ª. A sociedade tem sua sede social no seguinte endereço:

Rua Rubens Derks, nº. 105, bairro Industrial, no município de Erechim/RS, CEP 99706-300.

3.1 - A sociedade poderá a qualquer tempo, abrir ou fechar filial ou outra dependência, mediante alteração contratual assinada por todos os sócios.

4ª. A sociedade tem por objeto social a atividade de:

Comércio atacadista e transporte rodoviário de medicamentos, instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios, próteses e artigos de ortopedia, produtos odontológicos, cosméticos e produtos de perfumaria, higiene pessoal e correlatos.

5ª. A sociedade é por tempo de duração indeterminado e teve início de suas atividades em: **01 de Novembro de 2010.**

DO CAPITAL SOCIAL E DAS QUOTAS

6ª. O Capital social é de **R\$ 600.000,00** (seiscentos mil reais), já totalmente integralizado, constituído de **600.000** (seiscentas mil) quotas no valor nominal de **R\$ 1,00** (um real) cada uma, distribuído entre os sócios da seguinte forma:

SÓCIOS	%	QUOTAS	CAPITAL SOCIAL R\$
JHONATAN BONI	25,00	150.000	150.000,00
PAULO MAURICIO FORMICA	25,00	150.000	150.000,00
SEDINEI ROBERTO STIEVENS	25,00	150.000	150.000,00
VANDERLEI STIEVENS	25,00	150.000	150.000,00
TOTAL	100,00	600.000	600.000,00

6.1 - As quotas são indivisíveis e não poderão ser cedidas ou transferidas a terceiros sem o consentimento dos outros sócios, a quem fica assegurado, em igualdade de condições e preço, direito de preferência para a sua aquisição se postas a venda, formalizando, se realizada a cessão delas, a alteração contratual pertinente.

DA RESPONSABILIDADE DOS SÓCIOS

7ª. A responsabilidade de cada sócio é restrita ao valor de suas quotas, mas todos respondem solidariamente pela integralização do capital social.

3/5

6ª Alteração Contratual e Consolidação no Contrato Social de
 INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
 CNPJ 12.889.025/0001-02

DA ADMINISTRAÇÃO DA SOCIEDADE E SUA REMUNERAÇÃO

8ª. A administração da sociedade será exercida pelos sócios **JHONATAN BONI, SEDINEI ROBERTO STIEVENS e VANDERLEI STIEVENS**, em conjunto ou separadamente, em juízo ou fora dele, sendo vedado, no entanto, o uso da denominação social em atividades estranhas ao interesse social ou assumir obrigações seja em favor de qualquer dos quotistas ou terceiros.

8.1 - A administração da sociedade pode alienar, hipotecar ou dar em garantia real bens móveis e imóveis da mesma, desde que com a concordância dos outros sócios.

8.2 - Fica a administração da sociedade dispensada de prestar caução para garantia de sua gestão.

9ª. Os sócios poderão, de comum acordo, fixar uma retirada mensal a título de pró-labore, a ser fixado no início de cada exercício social, observando as disposições regulamentares pertinentes.

DO BALANÇO, RESULTADO E SUA DISTRIBUIÇÃO

10ª. Anualmente em 31 de dezembro será levantado um balanço geral da sociedade, que irá apurar os lucros ou prejuízos. O saldo dos mesmos serão suportados ou distribuídos aos sócios na proporção de suas quotas, ou terão o destino que os sócios determinarem, ou seja, os lucros apurados poderão ser distribuídos aos sócios na proporção que estes convencionarem ou destinados a formação de Reserva de Lucros. E em caso de prejuízos, permanecem em Prejuízos Acumulados para futura destinação.

Parágrafo único - Fica ressalvado que a qualquer momento do ano, poderão os sócios promover levantamento de balanços intermediários, como forma de verificar o resultado da empresa e em casos de lucros, distribuí-los na forma mencionada no caput da presente cláusula.

DAS DELIBERAÇÕES DOS SÓCIOS

11ª. Nos quatro meses seguintes ao término do exercício social, os sócios deliberarão sobre as contas e designarão administrador(es) quando for o caso.

DA RETIRADA, MORTE OU EXCLUSÃO DE SÓCIO

12ª. Falecendo ou interdito qualquer sócio, a sociedade continuará suas atividades com os herdeiros, sucessores e o incapaz. Não sendo possível ou inexistindo interesses destes ou dos sócios remanescentes, o valor de seus haveres será apurado e liquidado com base na situação patrimonial da sociedade à data da resolução, verificada em balanço especialmente levantado.

Parágrafo único - O mesmo procedimento será adotado em outros casos em que a sociedade se resolva em relação a seus sócios.

DA DISSOLUÇÃO E LIQUIDAÇÃO DA SOCIEDADE

13ª. Em caso de dissolução e liquidação da sociedade, será o liquidante escolhido pelos sócios representando a maioria do capital social. Nessa hipótese, os haveres da sociedade serão empregados na liquidação das obrigações e o remanescente, se houver, terá o destino que os sócios determinarem, podendo o remanescente, ser distribuído aos sócios na proporção que estes convencionarem.

DA CESSÃO E TRANSFERÊNCIA DE QUOTAS

14ª. O sócio que quiser se retirar da sociedade deverá cientificar aos outros e a sociedade a sua intenção com antecedência mínima de 90 (noventa) dias, por escrito, sendo que os haveres que lhe couber por direito serão pagos em 24 (vinte e quatro) parcelas corrigidas pelo IGP-M, mensais e consecutivas, vencendo-se a primeira 30(trinta) dias após o evento.

4/5

DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

15ª. Os administradores declaram, sob as penas da Lei, que não estão impedidos de exercerem a administração da sociedade, por lei especial, ou em virtude de condenação criminal, ou por se encontrarem sob os efeitos dela, a pena que vede por lei especial, nem condenados a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos; crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato; ou a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra as normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, a fé pública ou a propriedade.

16ª. Fica eleito o Foro da Comarca de Erechim/RS para o exercício dos direitos e obrigações resultantes deste contrato.

E, por estarem justos e acertados, assinam a presente alteração contratual e consolidação do contrato social em via única.

Erechim/RS, 03 de Agosto de 2017.

JHONATAN BONI **PAULO MAURICIO FORMICA**

SEDINEI ROBERTO STIEVENS **VANDERLEI STIEVENS**

2º TABELIONATO - ERECHIM - RS (indicated with arrows pointing to the signatures)

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

Reconheço a autenticidade das firmas de Paulo Mauricio Formica e Sedinei Roberto Stievens, indicadas com as setas.
Em testemunho da verdade
Erechim, 21 de agosto de 2017 758290 - 30420
Emol: R\$ 13,40 + Selo digital: R\$ 2,80 0183.01.1700006.39674 a 39672

Bci Analice Cavalli
Escrivente 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@timm.net.br

Reconheço a autenticidade das firmas de Vanderlei Stievens e Jhonatan Boni, indicadas com as setas.
Em testemunho da verdade
Erechim, 21 de agosto de 2017 758290 - 37512
Emol: R\$ 13,40 + Selo digital: R\$ 2,80 0483.01.1700006.39673 a 39674

Bci Analice Cavalli
Escrivente Autorizada
2º TABELIONATO - ERECHIM - RS

JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
CERTIFICO O REGISTRO EM: 23/08/2017 SOB Nº: 4497043
Protocolo: 17/236606-2, DE 21/08/2017
Empresa: 43 2 0677942 4
INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
CLEVERTON SIGNOR
SECRETÁRIO-GERAL

JUCERGS (vertical stamp)

013421

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º Ofício de Registro Civil das Pessoas Naturais e Tabelionato de Notas - Código CNJ nº 8796

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V, 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.933/1994 e Art. 5º 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: 40371201181334210285-1; Data: 12/01/2018 13:35:34

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGI47320-T14W
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Dei. Valter de Miranda Cavalari
Tribunal

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

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

NOME: JHONATAN BONI

DOC. IDENTIDADE / ORG. EMISSOR / UF: 2105024927 SSP/DI-RS

CPF: 016.789.820-59 DATA NASCIMENTO: 28/09/1991

FILIAÇÃO: VALDIR BONI
MARCIA TEREZA BONI

PERMISSÃO: ACC: TICKET: PAD: AE

Nº REGISTRO: 04911502425 VALIDADE: 12/02/2020 1ª HABILITAÇÃO: 30/03/2010

OBSERVAÇÕES:

ASSINATURA DO TITULAR

LOCAL: ERECHIM, RS DATA EMISSÃO: 13/02/2015

82317055926
RS165276995

DEPARTAMENTO NACIONAL DE TRANSPORTES

VALIDA EM TODOS OS TERRITÓRIOS NACIONAIS 1075361770

PROIBIDO PLASTIFICAR 1075361770

Handwritten mark

Handwritten mark

Handwritten mark

Handwritten mark

Handwritten mark

013422
cg

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVÊDO 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 Nº 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 **12/01/2018 14:36:07 (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: 887599

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **12/01/2019 13:35:14 (hora local)**.

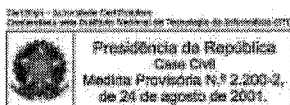
¹**Código de Autenticação Digital:** 40371201181334210285-1

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 Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b1cea66fbfd48f2e1c64e8eae217b99036892b39d00d137e8858c37d26f03a525d360a502598a4b64b936683b44a5523ac1775c0be456fbb87caf78ed532e191



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

01342309

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.879-0
 R. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Una Estância - João Pinheiro/PE, CEP 52130-000 (91) 3441-0000 (08h às 18h) www.azb.jus.br - e-mail: azb@azb.jus.br

Autenticação Digital

De acordo com as disposições 4º, 3º e 7º inc. V 8º, 4º e 5º da Lei Federal 8.951/1994 e Art. 8º Inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autentica a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 40371201181334210231-1; Data: 12/01/2018 13:35:30

Seio Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AG147319-OUJA
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Seal Valor de Miranda Cavalcanti
 Titular

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

REPUBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
 MINISTÉRIO DAS CIDADANIAS
 PARLAMENTO NACIONAL DO BRASIL
 CARTERA NACIONAL DE HABILITAÇÃO

VALIDA EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL
 1442142837

PROIBIDO PLASTIFICAR
 1442142837

NOME: **VANDERLEI STIEVENS**

DOC. IDENTIDADE / ÓRGÃO EMISSOR / UF: **4983341612 SJS/DI RS**

CPF: **007.304.360-55** DATA NASCIMENTO: **17/09/1985**

FILIAÇÃO: **EDELVINO STIEVENS**
LUCIMAR TERESINHA STIEVENS

PERMISSÃO: **ASC** CAT. HAB: **AD**

Nº REGISTRO: **04168901438** VALIDEZ: **10/05/2022** 1ª HABILITAÇÃO: **21/08/2007**

OBSERVAÇÕES:
A

ASSINATURA DO PORTADOR: *[Assinatura]* DATA EMISSÃO: **11/05/2017**

LOCAL: **ERECHIM, RS**

ASSINATURA DO EMISSOR: *[Assinatura]* **09110814668**
RS193783240

RIO GRANDE DO SUL

Handwritten marks and signatures at the bottom of the page, including a circled 'R', a signature, and other scribbles.

013424
CG

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* 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 Nº 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 **12/01/2018 14:31:15 (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: 887600

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **12/01/2019 13:35:14 (hora local)**.

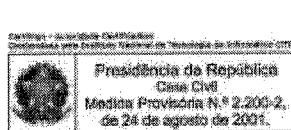
1Código de Autenticação Digital: 40371201181334210231-1

2Legislações 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 Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b1cea66bfd48f2e1c64e8eae217b9903768ca02ca2be67d4448a84626b6e71d6d360a502598a4b64b936683b44a5523a81ea0ed6b2a93f697a159b7393833544



Handwritten mark

Handwritten mark

Handwritten mark

Handwritten mark

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 86.879-0
 Rua Frederico de Sá, 1025 - Vila Militar - CEP: 22250-000 - Rio de Janeiro - RJ - Tel: 2545-1111 - Fax: 2545-1111

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 1º, 8º e 7º do Vº Art. da Lei Federal 8.932/1994 e Art. 6º Inc. XII da Lei Estadual 9.727/2008 adotando a presente imagem digitalizada, reproduzida fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 40371201181332300284-1; Data: 12/01/2018 13:33:45

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGH7306-TGA2
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valdeir de Miranda Cavalcanti
 Titular

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

013425
 CG

REPUBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
 MINISTÉRIO DAS CIDADANIAS
 DEPARTAMENTO NACIONAL DE HABITAÇÃO
 CARTERA NACIONAL DE HABITAÇÃO

SEDINEI ROBERTO STIEVENS

DOC. IDENTIDADE / ORG. EMISSOR / UF
 1089436834 SPS/DI RS

CPF: 004.421.050-70 DATA NASCIMENTO: 17/03/1984

FILIAÇÃO
 ETELVINO STIEVENS
 LUCIMAR TERESINHA STIEVENS

PERMISSÃO: [] ACC: [] CAT. 199: []

Nº REGISTRO: 02730342345 VALIDADE: 05/01/2023 Nº HABITAÇÃO: 04/02/2003

OBSERVAÇÕES

ASSINATURA DO PORTADOR

LOCAL: ERECHIM, RS DATA EMISSÃO: 08/01/2018

ASSINATURA DO EMISSOR
 38240460464
 RS202490017

RIO GRANDE DO SUL

DE NATRAV CONTAR

VÁLIDA EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL 1577257029

PROIBIDO PLASTIFICAR 1577257029

Handwritten marks and signatures at the bottom of the page, including a circled '27', a signature, and other scribbles.

013426
CG

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 Nº 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 **12/01/2018 14:22:32 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevedo 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 Azevedo 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: 887594

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **12/01/2019 13:33:45 (hora local)**.

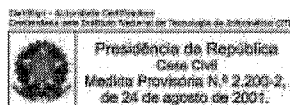
¹**Código de Autenticação Digital:** 40371201181332300284-1

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 Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b1cea66fbfd48f2e1c64e8eae217b9903468f44ae714c95f389d4543117083ff7d360a502598a4b64b936683b44a5523a23e11e4e076ca6db64d4b5fef2a3ea7b



Handwritten signature/initials.

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.



PAULO MAURICIO FORMICA

DOC. IDENTIFIC. / INSC. ESTADUAL / I.P.
2064708021 SSP/RS RS

DATA NASCIMENTO
09/07/2001

ENDEREÇO
JOAO PAULO FORMICA

FORMICA

JOVALDE ALBERTI

FORMICA

FORMICA

DATA EMISSAO
01/03/2017



Nº REGISTRO
01892064446

VALIDADEZ
11/07/2021

VALIDADEZ
25/07/2001

OBSERVAÇÕES

[Handwritten Signature]

ASSINATURA DO PORTADOR

LOCAL
MIRAU, RS

DATA EMISSAO
01/03/2017

6467069121

RS191280143

PROIBIDO PLASTIFICAR

1384044283

PROIBIDO PLASTIFICAR

1384044283

PROIBIDO PLASTIFICAR

1384044283

PROIBIDO PLASTIFICAR

1384044283

PROIBIDO PLASTIFICAR

1384044283

PROIBIDO PLASTIFICAR

1384044283

PROIBIDO PLASTIFICAR

1384044283

PROIBIDO PLASTIFICAR

1384044283

PROIBIDO PLASTIFICAR

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.670-0
 Rua Presidente Epitácio Pessoa, 11-05 - Bairro Boa Vista - 91630-000 - Porto Alegre, RS - Tel: (51) 304-9811 - Fax: (51) 304-9814

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.935/1994 e Art. 6º Inc. XII da Lei Estadual 8.724/2008 autentica a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 40371201181334210132-1; Data: 12/01/2018 13:35:06

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C - AG147318-2AS9.
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Em Caso de Alteração da Informação: [Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br](https://selodigital.tjpb.jus.br)

013427
CO

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

013428
CG

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 Nº 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 **12/01/2018 14:34:48 (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: 887601

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **12/01/2019 13:35:14 (hora local)**.

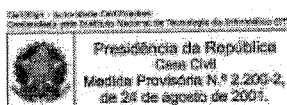
¹**Código de Autenticação Digital:** 40371201181334210132-1

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 Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b1cea66bfd48f2e1c64e8eae217b990372ba16a85b15252392f0a8e637098328d360a502598a4b64b936683b44a5523a4aae272f7be69e58ab5a2ba4a192a134



(M)

Handwritten signature

Handwritten signature

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

À
Consortio Intermunicipal de Saude - CONIMS - PR

Rua Osvaldo Aranha 376 -
PATO BRANCO - PR

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

DECLARAÇÃO DE CONTA CORRENTE PESSOA JURÍDICA

Pregão Eletrônico Nº 33/2018
Data de Abertura dia 09/11/2018 às 09:00

A empresa INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, inscrita no CNPJ sob o nº 12.889.035/0001-02, sediada na Rua Rubens Derks, 105 - Lot. Rubens Derks, - Bairro Industrial, Erechim/RS, por intermédio de seu representante legal, Sr Caroline C. Racoski, portador da Carteira de Identidade nº 7120814401 SSP/DI RS, CPF nº 035.737.120-88, declaro para fins de pagamento, em caso de contratação referente ao Pregão nº 33/2018, que esta empresa possui conta corrente pessoa jurídica no mesmo CNPJ habilitado para este pregão, conforme dados abaixo:

Dados Bancários:
Banco: BRASIL
Agência: nº 8108-6
C/C: 61027-5

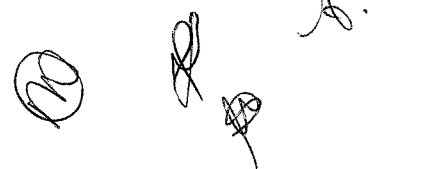
Titularidade: INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

Dados cadastrais da Empresa:

1. Razão Social: INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
2. Endereço: Rua Rubens Derks, 105 - Lot. Rubens Derks, - Bairro Industrial
3. Município: Erechim Estado: Rio grande do Sul CEP: 99706-300
4. Inscrição no CNPJ: 12.889.035/0001/02
5. Telefone / Fax: (54) 3522-4273
6. E-mail: inovamed@inovamed-rs.com.br

Erechim/RS, 21 de Dezembro de 2018.


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



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

À
Consortio Intermunicipal de Saude - CONIMS - PR

Rua Osvaldo Aranha 376 -
PATO BRANCO - PR

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

TERMO DE INDICAÇÃO DO PREPOSTO RESPONSÁVEL PELA EXECUÇÃO DO CONTRATO

Pregão Eletrônico Nº 33/2018
Data de Abertura dia 09/11/2018 às 09:00

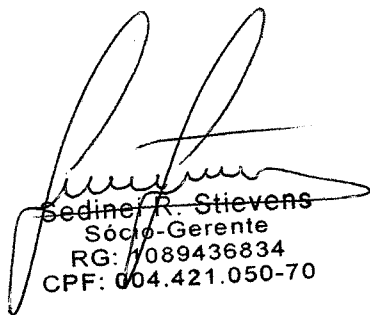
A empresa INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, inscrita no CNPJ sob o nº 12.889.035/0001-02, sediada na Rua Rubens Derks, 105 - Lot. Rubens Derks, - Bairro Industrial, Erechim/RS, por intermédio de seu representante legal, ABAIXO ASSINADO, nomeia e constitui a pessoa abaixo relacionada como responsável para acompanhar a execução do fornecimento de medicamentos:

Nome: Sedinei Roberto Stievens
CPF sob Nº 004.421.050-70
Carteira de Identidade sob Nº 1089436834
Cargo: Sócio gerente

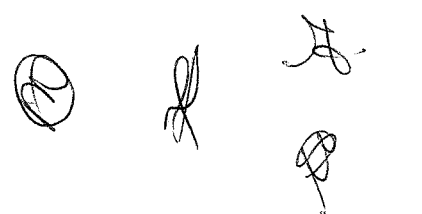
Devendo proceder conforme poderes e deveres, estabelecidos a seguir:

O preposto nomeado possui todos os poderes necessários para representar a outorgante nos atos que lhe forem pertinentes, conforme indica o Contrato Social da mesma. Bem como, sócio administrador, garantir o fiel cumprimento do contrato proveniente desta licitação.

Erechim/RS, 21 de Dezembro de 2018.


Sedinei R. Stievens
Sócio-Gerente
RG: 1089436834
CPF: 004.421.050-70

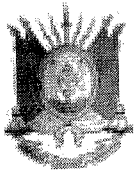

Caroline C. Racoski
RG 7120814401
CPF 035 737 120-88



013431

9

8



ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
PODER JUDICIÁRIO

CERTIDÃO JUDICIAL CÍVEL NEGATIVA

À vista dos registros constantes nos sistemas de Informática do Poder Judiciário do Estado do Rio Grande do Sul é expedida a presente certidão por não constar distribuição de ação falimentar, concordatária, recuperação judicial e extrajudicial em tramitação contra a seguinte parte interessada:

INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, CNPJ 12889035000102, Endereço - RUA RUBENS DERKS, N 105 DISTRITO INDUSTRIAL.

17 de Dezembro de 2018, às 14:25:43

OBSERVAÇÕES:

A aceitação desta certidão está condicionada à conferência dos dados da parte interessada contra aqueles constantes no seu documento de identificação, bem como à verificação de sua validade no site do Tribunal de Justiça do Estado do Rio Grande do Sul na Internet, endereço <http://www.tjrs.jus.br>, menu Serviços > Alvará de Folha Corrida / Certidões Judiciais, informando o seguinte código de controle: **4f31b1bd678566aa7be79d11079738e7**

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

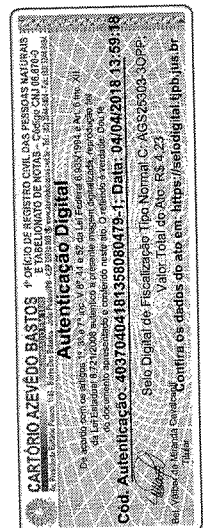
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

QUALIFICAÇÃO ECONÔMICO-FINANCEIRA

INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, estabelecida na Rua Rubens Derks nº 105, Bairro Industrial em Erechim/RS, inscrita no CNPJ sob nº 12.889.035/0001-02, com ramo de Atividade de Comércio atacadista e transporte rodoviário de medicamentos, instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios, próteses e artigos de ortopedia, produtos odontológicos, cosméticos e produtos de perfumaria, higiene pessoal e correlatos, informa seus índices econômico-financeiros, baseados no Balanço Patrimonial de 01/01/2017 a 31/12/2017 conforme demonstração abaixo.

FÓRMULAS	APLICAÇÃO DAS FÓRMULAS	RESULTADOS
$LI = \frac{AD}{PC}$	$\frac{2.787.023,35}{8.169.623,38}$	0,34
$LC = \frac{AC}{PC}$	$\frac{22.949.593,03}{8.169.623,38}$	2,80
$LG = \frac{AC + ARLP}{PC + PELP}$	$\frac{22.949.593,03 + 0,00}{8.169.623,38 + 64.453,95}$	2,78
$SG = \frac{AT}{PC + PELP}$	$\frac{23.243.849,06}{8.169.623,38 + 64.453,95}$	2,82
$GE = \frac{PC + PELP}{AT}$	$\frac{8.169.623,38 + 64.453,95}{23.243.849,06}$	0,35



Erechim/RS, 04 de Abril de 2018.

JHONATAN BONI
CPF: 016.789.820-59
SÓCIO ADMINISTRADOR

GIARETTON CONTABILIDADE LTDA
CNPJ: 06.105.554/0001-30
MARCO RODRIGO BOCCA
CRC-RS Nº 074314/O-5
CPF 701.142.850-04

013433

CS

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 Nº 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 **04/04/2018 14:44:27 (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: 951319

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **04/04/2019 13:59:37 (hora local)**.

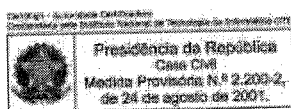
¹**Código de Autenticação Digital:** 40370404181358080479-1

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 Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b1c612d2dd1d4afb0a4c306079d0d1375212b9d68164ab305bcd1e4cb2e15aedbd360a502598a4b64b936683b44a5523ab58a4d47a0bd1eb7645e569b5e2e2e42



Presidência da República
Casa Civil
Medida Provisória Nº 2.200-2,
de 24 de agosto de 2001.



CS

CS

CS

CS

04/04/2018 14:45

013434



MINISTÉRIO DA FAZENDA
 SECRETARIA DA RECEITA FEDERAL DO BRASIL
 SISTEMA PÚBLICO DE ESCRITURAÇÃO DIGITAL – Sped

Versão: 5.0.0

RECIBO DE ENTREGA DE ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL DIGITAL

IDENTIFICAÇÃO DO TITULAR DA ESCRITURAÇÃO	
NIRE 43206779424	CNPJ 12.889.035/0001-02
NOME EMPRESARIAL INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA	

IDENTIFICAÇÃO DA ESCRITURAÇÃO	
FORMA DA ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL Livro Diário	PERÍODO DA ESCRITURAÇÃO 01/01/2017 a 31/12/2017
NATUREZA DO LIVRO Livro diário Geral	NÚMERO DO LIVRO 8
IDENTIFICAÇÃO DO ARQUIVO (HASH) 20.D8.51.D0.B6.AF.11.00.26.9F.FD.EB.03.23.9A.5C.EA.DA.D8.50	

ESTE LIVRO FOI ASSINADO COM OS SEGUINTE CERTIFICADOS DIGITAIS:

QUALIFICAÇÃO DO SIGNATARIO	CPF/CNPJ	NOME	Nº SERIE DO CERTIFICADO	VALIDADE	RESPONSÁVEL LEGAL
Pessoa Jurídica (e-CNPJ ou e-PJ)	12889035000102	INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA:12889035000102	370048018767798727 9	19/06/2017 a 19/06/2018	Sim
Contador	10197753000	ANGELO GIARETTON:101977530	464266982125783771 2	11/05/2017 a 11/05/2018	Não

NÚMERO DO RECIBO:

20.D8.51.D0.B6.AF.11.00.26.9F.FD.EB.
03.23.9A.5C.EA.DA.D8.50-8

Escrituração recebida via Internet
 pelo Agente Receptor SERPRO
 em 03/04/2018 às 10:38:40

6F.2A.D8.F2.A7.19.BC.44
 37.B8.48.6A.11.F3.66.09

Considera-se autenticado o livro contábil a que se refere este recibo. A comprovação da autenticação dá-se por este recibo. Esta autenticação dispensa a autenticação de que trata o art. 39 da Lei nº 8.934/1994.

BASE LEGAL: Decreto nº 1.800/1996, com a alteração do Decreto nº 8.683/2016, e arts. 39, 39-A, 39-B da Lei nº 8.934/1994 com a alteração da Lei Complementar nº 1247/2014.

01343509

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º Ofício de Registro Civil das Pessoas Naturais e Tabelionato de Notas - Código CNJ 16.870-0
 Rua Francisco Inácio Pereira, 114, Camargo Lobato, São Paulo/SP, CEP: 05203-000, www.azevedobastos.com.br, Tel.: 011-3346-4241, Fax: 011-3346-4241

Autenticação Digital
 De acordo com as artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.933/1994 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 verdadeiro. Dou fé.

Cód. Autenticação: 40370404181119230776-2; Data: 04/04/2018 11:22:21

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGS23409-QLB0; Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valter de Miranda Cavallari
 Titular

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

TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO

Entidade: **INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**
 Período da Escrituração: **01/01/2017 a 31/12/2017** CNPJ: **12.889.035/0001-02**
 Número de Ordem do Livro: **8**

TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
NIRE	43206779424
CNPJ	12.889.035/0001-02
Número de Ordem	8
Natureza do Livro	Livro diário Geral
Município	Erechim
Data do arquivamento dos atos constitutivos	18/11/2010
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	139962

TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
Natureza do Livro	Livro diário Geral
Número de ordem	8
Quantidade total de linhas do arquivo digital	139962
Data de inicio	01/01/2017
Data de término	31/12/2017

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 20.D8.51.D0.B6.AF.11.00.26.9F.FD.EB.03.23.9A.5C.EA.DA.D8.50-8, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 5.0.0 do Visualizador

(Handwritten signatures and initials)

013436

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
 E TABELIONATO DE NOTAS - Código DAJ 85.877-0
 Av. Presidente Dutra, 114 - Centro - São Paulo/SP - CEP: 01303-000 - Fone: (11) 3344-1111 - Fax: (11) 3344-1111

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V do Art. 111º da Lei Federal 8.933/1994 e Art. 6º inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008, autentica a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 40370404181119230776-3 - Data: 04/04/2018 11:22:21

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGS23408-64LV
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valters de Miranda Cavalcanti
 Tabelião

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

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: **INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**
 Período da Escrituração: **01/01/2017 a 31/12/2017** CNPJ: **12.889.035/0001-02**
 Número de Ordem do Livro: **8**
 Período Selecionado: **01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017**

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
ATIVO	R\$ 13.433.932,47	R\$ 23.243.849,06
CIRCULANTE	R\$ 13.225.997,37	R\$ 22.949.593,03
DISPONÍVEL	R\$ 1.918.484,86	R\$ 2.787.023,35
BENS NUMERÁRIOS	R\$ 183.223,42	R\$ 3.391,46
DEPÓSITOS BANCÁRIOS A VISTA	R\$ 256.766,59	R\$ 570.150,91
APLICAÇÕES DE LIQUIDEZ IMEDIATA	R\$ 1.478.494,85	R\$ 2.213.480,98
CLIENTES	R\$ 4.700.879,96	R\$ 9.206.671,44
DUPLICATAS A RECEBER	R\$ 4.700.879,96	R\$ 9.206.671,44
OUTROS CRÉDITOS	R\$ (0,00)	R\$ 159.442,16
TÍTULOS A RECEBER	R\$ (0,00)	R\$ 22.500,00
ADIANTAMENTOS A FORNECEDORES	R\$ (0,00)	R\$ 45.635,74
ADIANTAMENTOS A FUNCIONÁRIOS	R\$ (0,00)	R\$ 89,00
TRIBUTOS A RECUPERAR	R\$ (0,00)	R\$ 91.217,42
ESTOQUES	R\$ 6.606.632,55	R\$ 10.796.456,08
ESTOQUES DIVERSOS	R\$ 6.606.632,55	R\$ 10.796.456,08
NÃO CIRCULANTE	R\$ 207.935,10	R\$ 294.256,03
INVESTIMENTOS	R\$ 2.500,00	R\$ 2.500,00
PARTICIPAÇÕES EM OUTRAS EMPRESAS	R\$ 2.500,00	R\$ 2.500,00
IMOBILIZADO	R\$ 159.075,17	R\$ 257.279,58
BENS EM OPERAÇÃO	R\$ 208.403,34	R\$ 346.097,24
(-) (-) DEPRECIACÃO, AMORTIZACÃO E EXAUSTÃO	R\$ (49.328,17)	R\$ (88.817,66)
INTANGÍVEL	R\$ 46.359,93	R\$ 34.476,45
ATIVO INTANGÍVEL	R\$ 80.267,80	R\$ 60.267,80
(-) (-) AMORTIZACÕES ACUMULADAS	R\$ (13.907,87)	R\$ (25.791,35)
PASSIVO	R\$ 13.433.932,47	R\$ 23.243.849,06
CIRCULANTE	R\$ 3.221.997,05	R\$ 8.169.623,38
EMPRÉSTIMOS E FINANCIAMENTOS	R\$ 109.858,58	R\$ 79.637,76
EMPRÉSTIMOS E FINANCIAMENTOS BANCÁRIOS	R\$ 109.858,58	R\$ 79.637,76
FORNECEDORES	R\$ 2.834.222,83	R\$ 7.208.090,55
FORNECEDORES NACIONAIS	R\$ 2.834.222,83	R\$ 7.208.090,55
OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS	R\$ 210.598,85	R\$ 532.652,60
IMPOSTOS E CONTRIBUIÇÕES A RECOLHER	R\$ 210.290,76	R\$ 532.195,66

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 20.D8.51.D0.B6.AF.11.00.26.9F.FD.EB.03.23.9A.5C.EA.DA.D8.50-8, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 5.0.0 do Visualizador

013437

**BALANÇO PATRIMONIAL**

Entidade: **INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**
 Período da Escrituração: **01/01/2017 a 31/12/2017** CNPJ: **12.889.035/0001-02**
 Número de Ordem do Livro: **8**
 Período Selecionado: **01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017**

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
TRIBUTOS RETIDOS A RECOLHER	R\$ 308,09	R\$ 456,94
OBRIGAÇÕES TRABALHISTAS E PREVIDENCIÁRIAS	R\$ 53.216,54	R\$ 159.765,60
OBRIGAÇÕES COM O PESSOAL	R\$ 28.895,51	R\$ 36.080,41
OBRIGAÇÕES PREVIDENCIÁRIAS	R\$ 24.321,03	R\$ 35.367,10
PROVISÕES	R\$ (0,00)	R\$ 88.318,09
OUTRAS OBRIGAÇÕES	R\$ 14.100,25	R\$ 189.476,87
ADIANTAMENTOS DE CLIENTES	R\$ (0,00)	R\$ 175.451,97
CONTAS A PAGAR	R\$ 14.100,25	R\$ 14.024,90
NÃO CIRCULANTE	R\$ 176.180,19	R\$ 64.453,95
EXIGÍVEL A LONGO PRAZO	R\$ 176.180,19	R\$ 64.453,95
EMPRÉSTIMOS E FINANCIAMENTOS	R\$ 44.916,59	R\$ 64.453,95
EMPRÉSTIMOS E FINANCIAMENTOS BANCÁRIOS	R\$ 44.916,59	R\$ 64.453,95
OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS	R\$ 131.263,60	R\$ 0,00
IMPOSTOS E CONTRIBUIÇÕES	R\$ 131.263,60	R\$ 0,00
PATRIMÔNIO LÍQUIDO	R\$ 10.035.755,23	R\$ 15.009.771,73
CAPITAL REALIZADO	R\$ 600.000,00	R\$ 600.000,00
CAPITAL SOCIAL	R\$ 600.000,00	R\$ 600.000,00
LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS	R\$ 9.435.755,23	R\$ 14.409.771,73
LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS	R\$ 9.435.755,23	R\$ 14.409.771,73

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 20.D8.51.D0.B6.AF.11.00.26.9F.FD.EB.03.23.9A.5C.EA.DA.D8.50-8, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 5.0.0 do Visualizador

Página 2 de 2

013438

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06-87-0

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 1º, 8º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.933/1994 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: 40370404181119230776-5; Data: 04/04/2018 11:22:21

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C. AGR23406-YT10
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

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

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO D

Entidade: **INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**
 Período da Escrituração: **01/01/2017 a 31/12/2017** CNPJ: **12.889.035/0001-02**
 Número de Ordem do Livro: **8**
 Período Selecionado: **01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017**

Descrição	Valor da última DRE	Valor
VENDAS DE MERCADORIAS, PRODUTOS E SERVIÇOS	R\$ 30.217.312,31	R\$ 50.422.601,82
VENDAS DE MERCADORIAS	R\$ 30.217.312,31	R\$ 50.422.601,82
(-) (-) DEDUÇÕES DAS VENDAS	R\$ (4.611.156,85)	R\$ (7.631.859,61)
(-) VENDAS CANCELADAS	R\$ (554.078,98)	R\$ (1.060.176,93)
(-) (-) Devoluções de Vendas de Mercadorias	R\$ (554.078,98)	R\$ (1.060.176,93)
(-) IMPOSTOS INCIDENTES SOBRE VENDAS	R\$ (4.057.077,87)	R\$ (6.571.682,68)
(-) (-) ICMS	R\$ (3.178.242,27)	R\$ (5.217.530,99)
(-) (-) PIS	R\$ (1.953,25)	R\$ (3.409,41)
(-) (-) COFINS	R\$ (9.015,06)	R\$ (15.735,75)
(-) (-) ICMS Substituição Tributária	R\$ (38.439,61)	R\$ (4.899,85)
(-) (-) ICMS Denúncia Espontânea	R\$ (196.895,20)	R\$ (0,00)
(-) (-) ICMS DIFERENÇA ALÍQUOTA ESTADOS (GNRE)	R\$ (632.532,48)	R\$ (616.779,04)
(-) (-) ICMS DIFAL ESTADO DE PARANÁ	R\$ (0,00)	R\$ (127.113,18)
(-) (-) ICMS DIFAL ESTADO DE SANTA CATARINA	R\$ (0,00)	R\$ (254.849,54)
(-) (-) ICMS DIFAL ESTADO DE RONDÔNIA	R\$ (0,00)	R\$ (49.954,46)
(-) (-) ICMS DIFAL ESTADO DE MINAS GERAIS	R\$ (0,00)	R\$ (32.590,07)
(-) (-) ICMS DIFAL ESTADO DE SÃO PAULO	R\$ (0,00)	R\$ (196.724,20)
(-) (-) ICMS DIFAL ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL	R\$ (0,00)	R\$ (4.361,10)
(-) (-) ICMS DIFAL ESTADO DE GOIÁS	R\$ (0,00)	R\$ (13.657,44)
(-) (-) ICMS DIFAL ESTADO DE ESPÍRITO SANTO	R\$ (0,00)	R\$ (34.077,65)
(=) RECEITA LIQUIDA	R\$ 25.606.155,46	R\$ 42.790.742,21
(-) (-) CUSTOS DAS VENDAS	R\$ (18.251.617,36)	R\$ (33.350.671,89)
(-) CUSTO DAS MERCADORIAS VENDIDAS	R\$ (18.251.617,36)	R\$ (33.350.671,89)
(=) LUCRO BRUTO	R\$ 7.354.538,10	R\$ 9.440.070,32
(-) (-) DESPESAS OPERACIONAIS	R\$ (1.745.014,35)	R\$ (2.691.040,69)
(-) DESPESAS C/VENDAS	R\$ (0,00)	R\$ (33.062,89)
(-) COMISSÕES SOBRE VENDAS	R\$ (0,00)	R\$ (33.062,89)
(-) DESPESAS ADMINISTRATIVAS	R\$ (1.548.681,44)	R\$ (2.458.554,98)
(-) DESPESAS ADMINISTRATIVAS	R\$ (973.652,10)	R\$ (1.464.565,33)
(-) PROPAGANDA E PUBLICIDADE	R\$ (0,00)	R\$ (7.348,00)
(-) OCUPAÇÃO	R\$ (120.588,20)	R\$ (126.000,00)
(-) UTILIDADES E SERVIÇOS	R\$ (130.952,64)	R\$ (134.677,54)
(-) DESPESAS COM VENDAS	R\$ (208.478,68)	R\$ (382.638,72)
(-) DESPESAS GERAIS	R\$ (115.009,82)	R\$ (343.325,39)

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 20.D8.51.D0.B6.AF.11.00.26.9F.FD.EB.03.23.9A.5C.EA.DA.D8.50-8, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 5.0.0 do Visualizador

013439

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.873-0
 Av. Presidente Getúlio Vargas, 114 - Centro Cuiabá - Mato Grosso - CEP 78003-200 - www.azevedobastos.com.br - Tel: (65) 3344-5001 - Fax: (65) 3344-5002

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.933/1994 e Art. 9º 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: 40370404181119230776-6; Data: 04/04/2018 11:22:21

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C - AGS23405-B6E4
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valor de Mineração Coleção Titular
 Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO D

Entidade: **INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**
 Período da Escrituração: **01/01/2017 a 31/12/2017** CNPJ: **12.889.035/0001-02**
 Número de Ordem do Livro: **8**
 Período Selecionado: **01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017**

Descrição	Valor da última DRE	Valor
(-) DESPESAS COM VEICULOS	R\$ (153,23)	R\$ (231,81)
(-) DESPESAS GERAIS	R\$ (153,23)	R\$ (231,81)
(-) DESPESAS TRIBUTARIAS	R\$ (154.619,16)	R\$ (139.933,36)
(-) CONTRIBUIÇÕES IMPOSTOS E TAXAS	R\$ (154.619,16)	R\$ (139.933,36)
(-) DEPRECIAÇÕES, AMORTIZAÇÕES E EXAUSTÕES	R\$ (41.560,52)	R\$ (59.257,65)
(-) DEPRECIAÇÕES, AMORTIZAÇÕES E EXAUSTÕES	R\$ (41.560,52)	R\$ (59.257,65)
(=) RESULTADO OPERACIONAL ANTES DO RESULTADO FINANCEIRO	R\$ 5.609.523,75	R\$ 6.749.029,63
(+/-) RESULTADO FINANCEIRO	R\$ 73.545,95	R\$ 113.881,91
RECEITAS FINANCEIRAS	R\$ 110.423,72	R\$ 161.832,03
RECEITAS FINANCEIRAS	R\$ 110.423,72	R\$ 161.832,03
(-) DESPESAS FINANCEIRAS	R\$ (36.877,77)	R\$ (47.950,12)
(-) DESPESAS FINANCEIRAS	R\$ (36.877,77)	R\$ (47.950,12)
(+/-) OUTRAS RECEITAS E DESPESAS OPERACIONAIS	R\$ 17.194,74	R\$ 42.260,11
OUTRAS RECEITAS	R\$ 17.523,56	R\$ 66.375,43
OUTRAS RECEITAS OPERACIONAIS	R\$ 14.623,56	R\$ 32.236,43
OUTRAS RECEITAS	R\$ 2.900,00	R\$ 34.139,00
(-) OUTRAS DESPESAS	R\$ (328,82)	R\$ (24.115,32)
(-) OUTRAS DESPESAS	R\$ (328,82)	R\$ (24.115,32)
(=) RESULTADO ANTES DAS DESPESAS C/TRIBUTOS S/ LUCRO	R\$ 5.700.264,44	R\$ 6.905.171,65
(-) (-) DESPESA C/CONTRIBUIÇÃO SOCIAL	R\$ (329.031,86)	R\$ (463.562,88)
(-) PROVISÃO P/CONTRIBUIÇÃO SOCIAL	R\$ (329.031,86)	R\$ (463.562,88)
(-) (-) DESPESA C/IMPOSTO DE RENDA PESSOA JURÍDICA	R\$ (593.345,09)	R\$ (843.687,03)
(-) PROVISÃO P/IMPOSTO DE RENDA	R\$ (593.345,09)	R\$ (843.687,03)
(=) RESULTADO LÍQUIDO DO PERÍODO	R\$ 4.777.887,49	R\$ 5.597.921,74

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 20.D8.51.D0.B6.AF.11.00.26.9F.FD.EB.03.23.9A.5C.EA.DA.D8.50-8, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 5.0.0 do Visualizador

013440



DEMONSTRAÇÃO DE LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS

Entidade: **INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA** Número de Ordem do Livro: **8**
 Período da Escrituração: **01/01/2017 a 31/12/2017** CNP **12.889.035/0001-02**
 Período Selecionado: **01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017**

Histórico		Código de Aglutinação das Contas de Patrimônio Líquido
LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS (R\$)		
Saldo Anterior de Lucros Acumulados		9.436.755,23
Ajustes Creditores de Período - Bases Anteriores		0,00
Correção Monetária de Lucros Acumulados		0,00
Reversão de Reservas		0,00
Outros Recursos		0,00
Lucro Líquido do Período		5.597.921,74
Saldo Anterior de Prejuízos Acumulados		0,00
Ajustes Devedores de Período - Bases Anteriores		0,00
Correção Monetária de Prejuízos Acumulados		0,00
Prejuízo Líquido do Período		0,00
SOMA DOS RECURSOS		15.033.676,97
Transferências para Reservas		0,00
Lucros Distribuídos		(-).623.905,24
Parcela de Lucros Incorporada ao Capital		0,00
Outras Aplicações		0,00
SOMA DAS APLICAÇÕES		(-).623.905,24
LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS		14.409.771,73

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
 E TABELIONATO DE NOTAS - GABINETE CNJ 16 773-4
 Av. Presidente Dutra, 100 - Sala 201 - Centro - CEP 24.030-000 - Rio de Janeiro - RJ - Tel: (21) 2414-5000 - Fax: (21) 2414-5001

Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.933/1994 e Art. 9º 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: 40370404181119230776-7; Data: 04/04/2018 11:22:21

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C - AGR23404-78JJ;
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

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

(M)

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 20.D8.51.D0.B6.AF.11.00.26.9F.FD.EB.03.23.9A.5C.EA.DA.D8.50-8, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital - Sped Versão 5.0.0 do Visualizador

NOTAS EXPLICATIVAS

NOTAS EXPLICATIVAS AS DEMONSTRAÇÕES CONTÁBEIS ENCERRADAS EM 31/12/2017



NOTA 01. CONTEXTO OPERACIONAL

A empresa tem por objeto Comércio Atacadista e transporte transportes de medicamentos, instrumentos para uso médico, cirúrgico, hospitalar e laboratórios, próteses e artigos de ortopedia, produtos odontológicos, cosméticos e produtos de perfumaria, higiene pessoal e correlatos.

NOTA 02. APRESENTAÇÃO DAS DEMONSTRAÇÕES CONTÁBEIS

As Demonstrações Contábeis foram elaboradas com observância das disposições da Lei 6.404/76 - Lei das Sociedades Por Ações, alterada pela Lei 11.638/07 e Lei 11.941/09, bem como dos Pronunciamentos e orientações do Comitê de Pronunciamentos Contábeis e das Normas do Conselho Federal de Contabilidade, em especial a Resolução CFC 1.418/12 que aprovou a ITG 1000 Modelo Contábil para Microempresa e Empresa de Pequeno Porte.

NOTA 03. PRINCIPAIS PROCEDIMENTOS CONTÁBEIS

Dentre as alterações introduzidas pela Lei 11.638/07 e Lei 11.941/09, apresentamos a seguir as práticas contábeis adotadas:

- I) Redução no Valor Recuperável de Ativos, com base no pronunciamento CPC nº 01, não sendo apurados efeitos significativos ou relevantes;
- II) Ajuste a Valor Presente, com base no Pronunciamento CPC nº 12, não sendo relevante, motivo pelo qual não foram registrados a valor presente;
- III) Ativo Imobilizado, com base no Pronunciamento CPC nº 27, não foram apurados efeitos significativos ou relevantes, motivo pelo qual foram mantidas as taxas vigentes e não houve necessidade de ajustes iniciais de custos atribuídos, com base em avaliação de especialista.

a) APURAÇÃO DO RESULTADO

O resultado é apurado pelo regime de competência dos exercícios refletindo as operações do exercício de 2017.

b) APLICAÇÕES DE LIQUIDEZ IMEDIATA

Estão demonstrada pelo custo de aplicação, acrescido dos rendimentos correspondentes, apropriados até a data do balanço.

c) ESTOQUES

Os estoques de mercadorias para revenda foram avaliados, pelos custos médios de aquisição, os quais não superam os valores de mercado.

01344200

d) OUTROS ATIVOS

Os demais Ativos são demonstrados ao valor de realização, incluindo, quando aplicável, os rendimentos e

e) IMOBILIZADO

Está demonstrado no custo histórico de aquisição, formação ou construção, ajustado por depreciações acum

linear, a taxas estabelecidas em função do tempo de vida útil, fixado por espécie de bens, como segue:

- Benfeitorias em Imóveis de Terceiros - 4% a.a. - Móveis e Utensílios - 10% a.a.
- Máquinas e Equipamentos - 10%
- Veículos - 20% a.a. - Equipamentos de Processamento - 20% a.a. - Instalações Telefônicas - 10% a.a. - Equipamentos de Segurança - 10% a.a. - Aparelhos e Utensílios - 10% a.a.

f) INTANGÍVEL

Estão demonstrados ao custo de aquisição, ajustado por amortizações acumuladas, calculadas pelo método linear, a taxas estabelecidas pelo tempo de vida útil, fixado por espécie de bens, como segue:

- Softwares - 20% a.a.

g) EMPRÉSTIMOS E FINANCIAMENTOS BANCÁRIOS

Os empréstimos são reconhecidos, inicialmente pelos valores originais de captação, atualizados até a data do balanço. São contabilizados no Circulante com vencimento de até 12 meses e no Não Circulante com vencimento superior a 12 meses, após a data das demonstrações contábeis.

h) PROVISÃO PARA IMPOSTO DE RENDA E CONTRIBUIÇÃO SOCIAL

Foram calculados com base no Lucro Presumido, conforme legislação vigente.

i) OUTROS PASSIVOS



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

013443 *ca*

0600 INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA - Matriz
CNPJ: 12.889.935/0001-02

NOTAS EXPLICATIVAS

Estão demonstrados pelos valores conhecidos ou calculáveis, acrescidos, quando aplicável, dos correspondentes honorários incorridos.

J) RECEITAS E DESPESAS

Foram apropriados pelo regime de competência.

NOTA 04. CAPITAL SOCIAL

Pertencente inteiramente a quotistas domiciliados no país está composto de 600.000,00 quotas, em 2017, no valor de R\$ 1,00 cada uma, totalmente integralizado.

Recém, RS, 31 de Dezembro de 2017.

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 86.870-0
R. Alexandre de Gusmão, 1511 - Centro das Ladeiras - João Pinheiro - CEP 32035-900 - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V PP, 41 e 52 da Lei Federal 8.933/1994 e Art. 5º 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: 40370404181119230776-10; Data: 04/04/2018 11:22:21

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGS23401-8V/JX.
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valter de Miranda Cavalcanti
Tribunal

Valter

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

RS

(S)

(S)

(S)

(S)

013444
cg

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 Nº 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 **04/04/2018 14:03:58 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevedo 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 Azevedo 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: 951075

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **04/04/2019 11:22:21 (hora local)**.

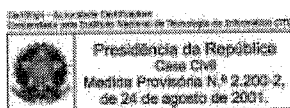
¹**Código de Autenticação Digital:** 40370404181119230776-1 a 40370404181119230776-10

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 Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b1c612d2dd1d4afb0a4c306079d0d13753d361395c606228b3603edd5422657e5d360a502598a4b64b9366
83b44a5523a570c88418c4975bde2981b66bf522866



Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

013445
28 JO



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
CADASTRO NACIONAL DA PESSOA JURÍDICA

NÚMERO DE INSCRIÇÃO 12.889.035/0001-02 MATRIZ	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA 18/11/2010
NOME EMPRESARIAL INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA		
TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA) *****		PORTE DEMAIS
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA PRINCIPAL 46.44-3-01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano		
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES ECONÔMICAS SECUNDÁRIAS 46.45-1-01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios 46.45-1-02 - Comércio atacadista de próteses e artigos de ortopedia 46.45-1-03 - Comércio atacadista de produtos odontológicos 46.46-0-01 - Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria 46.46-0-02 - Comércio atacadista de produtos de higiene pessoal 49.30-2-02 - Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, intermunicipal, interestadual e internacional		
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA 206-2 - Sociedade Empresária Limitada		
LOGRADOURO R RUBENS DERKS	NÚMERO 105	COMPLEMENTO
CEP 99.706-300	BAIRRO/DISTRITO INDUSTRIAL	MUNICÍPIO ERECHIM
UF RS	ENDEREÇO ELETRÔNICO INOVAMED@INOVAMED-RS.COM.BR	TELEFONE (54) 3522-4273
ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR) *****		
SITUAÇÃO CADASTRAL ATIVA	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL 18/11/2010	
MOTIVO DE SITUAÇÃO CADASTRAL		
SITUAÇÃO ESPECIAL *****	DATA DA SITUAÇÃO ESPECIAL *****	

Aprovado pela Instrução Normativa RFB nº 1.634, de 06 de maio de 2016.

Emitido no dia **03/12/2018** às **07:47:45** (data e hora de Brasília).

Página: 1/1

[Handwritten mark]

[Handwritten marks]

[Handwritten mark]



MINISTÉRIO DA FAZENDA
Secretaria da Receita Federal do Brasil
Procuradoria-Geral da Fazenda Nacional

013446

cg

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS RELATIVOS AOS TRIBUTOS FEDERAIS E À DÍVIDA ATIVA DA UNIÃO

Nome: INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
CNPJ: 12.889.035/0001-02

Ressalvado o direito de a Fazenda Nacional cobrar e inscrever quaisquer dívidas de responsabilidade do sujeito passivo acima identificado que vierem a ser apuradas, é certificado que não constam pendências em seu nome, relativas a créditos tributários administrados pela Secretaria da Receita Federal do Brasil (RFB) e a inscrições em Dívida Ativa da União (DAU) junto à Procuradoria-Geral da Fazenda Nacional (PGFN).

Esta certidão é válida para o estabelecimento matriz e suas filiais e, no caso de ente federativo, para todos os órgãos e fundos públicos da administração direta a ele vinculados. Refere-se à situação do sujeito passivo no âmbito da RFB e da PGFN e abrange inclusive as contribuições sociais previstas nas alíneas 'a' a 'd' do parágrafo único do art. 11 da Lei nº 8.212, de 24 de julho de 1991.

A aceitação desta certidão está condicionada à verificação de sua autenticidade na Internet, nos endereços <<http://rfb.gov.br>> ou <<http://www.pgfn.gov.br>>.

Certidão emitida gratuitamente com base na Portaria Conjunta RFB/PGFN nº 1.751, de 2/10/2014.
Emitida às 07:56:52 do dia 01/11/2018 <hora e data de Brasília>.
Válida até 30/04/2019.

Código de controle da certidão: **7657.D215.7564.2D46**
Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.

01/11/2018 07:59



ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA FAZENDA
RECEITA ESTADUAL

013447
cg

12

Certidão de Situação Fiscal nº 0012763928

Identificação do titular da certidão:

Nome: **INOVAMED COM DE MEDIC LTDA**
Endereço: **RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105, LOTEAMENTO NOVA INDUSTRIAL, ERECHIM - RS**
CNPJ: **12.889.035/0001-02**

Certificamos que, aos **30** dias do mês de **NOVEMBRO** do ano de **2018**, revendo os bancos de dados da Secretaria da Fazenda, o titular acima enquadra-se na seguinte situação:

CERTIDAO POSITIVA COM EFEITOS DE NEGATIVA, NOS TERMOS DO ARTIGO 206 DO CTN

Descrição dos Débitos/Pendências:

Possui 2 Debito(s) AUL/DAT:
2 Adm Parcelado

Esta certidão **NÃO É VÁLIDA** para comprovar;

a) a quitação de tributos devidos mensalmente e declarados na Declaração Anual de Simples Nacional (DASN) e no Programa Gerador do Documento de Arrecadação do Simples Nacional (PGDAS-D) pelos contribuintes optantes pelo Simples Nacional;

b) em procedimento judicial e extrajudicial de inventário, de arrolamento, de separação, de divórcio e de dissolução de união estável, a quitação de ITCD, Taxa Judiciária e ITBI, nas hipóteses em que este imposto seja de competência estadual (Lei nº 7.608/81).

No caso de doação, a Certidão de Quitação do ITCD deve acompanhar a Certidão de Situação Fiscal.

Esta certidão constitui-se em meio de prova de existência ou não, em nome do interessado, de débitos ou pendências relacionados na Instrução Normativa nº 45/98, Título IV, Capítulo V, 1.1.

A presente certidão não elide o direito de a Fazenda do Estado do Rio Grande do Sul proceder a posteriores verificações e vir a cobrar, a qualquer tempo, crédito que seja assim apurado.


Esta certidão é válida até 28/1/2019.

Certidão expedida gratuitamente e com base na IN/DRP nº 45/98, Título IV, Capítulo V.

Autenticação: 0022348203

A autenticidade deste documento deverá ser confirmada em <https://www.sefaz.rs.gov.br>.

013448
eg


 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECADAÇÃO - GA		Guia Nº 1318001265110	
		Referência / Período de Apuração 10012933110	
Emitente	CGCTE: 039/0157570 Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	Município	Nº Documento de Origem
		Parcela 999	Data Vencimento 12/01/2018
Destinatário	Nome: Endereço: Município: Telefone:	Código 57	Valor R\$ 6.476,62
Informações Complementares	Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo. Valores e benefícios calculados para o vencimento. Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA. Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação.		
	Pagável no: Apenas no BANRISUL		
	Documento válido para pagamento até: 12/01/2018		
	Código Controle Taxas	Especificação da Receita ICMS	Total
8583000064-5 76620021180-0 12005701318-8 00126511012-0		R\$ 6.476,62	

Autenticação

REFERÊNCIA Nº 01167511012018 *****6.476,62



CONTRIBUINTE

 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECADAÇÃO - GA		Guia Nº 1318001265110	
		Referência / Período de Apuração 10012933110	
Emitente	CGCTE: 039/0157570 Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	Município	Nº Documento de Origem
		Parcela 999	Data Vencimento 12/01/2018
Destinatário	Nome: Endereço: Município: Telefone:	Código 57	Valor R\$ 6.476,62
Informações Complementares	Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo. Valores e benefícios calculados para o vencimento. Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA. Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação.		
	Pagável no: Apenas no BANRISUL		
	Documento válido para pagamento até: 12/01/2018		
	Código Controle Taxas	Especificação da Receita ICMS	Total
8583000064-5 76620021180-0 12005701318-8 00126511012-0		R\$ 6.476,62	

Autenticação



ADICIONAL

Handwritten signatures and marks at the bottom of the page.

013449 eg



ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA FAZENDA
GUIA DE ARRECADAÇÃO - GA

Emitente

CGCTE: 039/0157570
Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA
Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA
Município: ERECHIM
Telefone: (540) 3522-4273
CEP: 99700-970
UF: RS

51318007124295	
Referência / Período de Apuração 10013412571	
Município	Nº Documento de Origem
Parcela 999	Data Vencimento 14/02/2018

50

Impressão - Banrisul [1518634290203]

Página 1 de 1

BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA FAZENDA

COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE GA CÓDIGO DE BARRAS-RS
BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, S.A.

AGENCIA : 0210 CONTA: 06.110245.0-2
CORRENTISTA: GIARETTON CONTABILIDADE LTDA ME
DATA PGTO : 14/02/2018 HORA: 16:47:51
DATA DÉBITO: 14/02/2018
EQPTO : 9998 NSU: 085806
BANCO : 041

GUIA NRO : 51318007124295
CÓD. RECEITA: 0057
DATA VÁLIDA P/PAGAMENTO: 14/02/2018
VALOR TOTAL : R\$ 6502,32

CÓDIGO DE BARRAS:
85840000065023200211804500575131800712429512

AUTENTICAÇÃO:
BERGS021099980858061402201800000650232

DECRETO ESTADUAL NRO. 38.694 DE 09 DE JULHO DE 1998

*** GUARDE ESTE COMPROVANTE POR 5 ANOS ***

03E0F7573D76E8EA95573CE8DC85D7BAE902

SAC: 0800 6461515 OUVIDORIA: 0800 6442200



ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA FAZENDA
GUIA DE ARRECADAÇÃO - GA

Informações Complementares

CGCTE: 039/0157570
Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA
Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA
Município: ERECHIM
Telefone: (540) 3522-4273
CEP: 99700-970
UF: RS

Guia Nº 51318007124295	
Referência / Período de Apuração 10013412571	
Município	Nº Documento de Origem
Parcela 999	Data Vencimento 14/02/2018

Nome:
Endereço:
Município:
Telefone:
CEP:
UF:

Código	Valor
57	R\$ 6.502,32

Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo.
Valores e benefícios calculados para o vencimento.
Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA.
Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação.
Pagável no: Apenas no BANRISUL

Autenticação

Documento válido para pagamento até: 14/02/2018	Código Controle Taxas	Especificação da Receita ICMS	Total
35840000065-5 02320021180-2 45005751318-1 00712429512-3			R\$ 6.502,32



BANCO

013450



ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA FAZENDA
GUIA DE ARRECAÇÃO - GA

Guia Nº
61318011889440

Referência / Período de Apuração
10013845192

Emitente
CGCTE: 039/0157570
Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA
Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA
Município: ERECHIM
Telefone: (540) 3522-4273
CEP: 99700-970
UF: RS

Município
Nº Documento de Origem
Parcela
Data Vencimento
999
12/03/2018

Destinatário
Nome:
Endereço:
Município:
Telefone:
CEP:
UF:

Código
Valor
57
R\$ 6.523,15

Informações Complementares
Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo.
Valores e benefícios calculados para o vencimento.
Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA.
Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação.
Pagável no: Apenas no BANRISUL

Documento válido para pagamento até: 12/03/2018
Código Controle Taxas
Especificação da Receita ICMS
Total
R\$ 6.523,15

85880000065-2 23150021180-1 71005761318-6 01188944012-9



CONTRIBUINTE



ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA FAZENDA
GUIA DE ARRECAÇÃO - GA

Guia Nº
61318011889440

Referência / Período de Apuração
10013845192

Emitente
CGCTE: 039/0157570
Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA
Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA
Município: ERECHIM
Telefone: (540) 3522-4273
CEP: 99700-970
UF: RS

Município
Nº Documento de Origem
Parcela
Data Vencimento
999
12/03/2018

Destinatário
Nome:
Endereço:
Município:
Telefone:
CEP:
UF:

Código
Valor
57
R\$ 6.523,15

Informações Complementares
Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo.
Valores e benefícios calculados para o vencimento.
Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA.

BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA FAZENDA

COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE GA CÓDIGO DE BARRAS-RS
BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, S.A.

AGENCIA : 0210 CONTA: 06.110245.0-2
CORRENTISTA: GIARETTON CONTABILIDADE LTDA ME
DATA PGTO : 08/03/2018 HORA: 09:32:16
DATA DÉBITO: 08/03/2018
EQPTO : 9998 NSU: 120350.
BANCO : 041

GUIA NRO : 61318011889440
CÓD. RECEITA: 0057
DATA VÁLIDA P/PAGAMENTO: 12/03/2018
VALOR TOTAL : R\$ 6523,15

CÓDIGO DE BARRAS:
85880000065231500211807100576131801188944012

AUTENTICAÇÃO:
BERGS021099981203500803201800000652315

DECRETO ESTADUAL NRO. 38.694 DE 09 DE JULHO DE 1998

*** GUARDE ESTE COMPROVANTE POR 5 ANOS ***

Autenticação

Autenticação

Handwritten signatures and initials

013451
cg

ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA			Guia Nº 61318016632863		Autenticação	
			Referência / Período de Apuração 10014267575			
Emitente	CGCTE: 039/0157570 Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM			Município		Nº Documento de Origem
	Telefone: (540) 3522-4273			Parcela 999		Data Vencimento 12/04/2018
Destinatário	Nome: Endereço: Município:			Código 57		Valor R\$ 6.546,63
Telefone: UF:						
Informações Complementares	Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo. Valores e benefícios calculados para o vencimento. Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA. Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação.					
	Pagável no: Apenas no BANRISUL					
	Documento válido para pagamento até: 12/04/2018			Código Controle Taxas	Especificação da Receita ICMS	Total
	8584000065-5 46630021181-1 02005761318-9 01663286312-5					R\$ 6.546,63



CONTRIBUINTE

ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA			Guia Nº 61318016632863		Autenticação	
			Referência / Período de Apuração 10014267575			
Emitente	CGCTE: 039/0157570 Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM			Município		Nº Documento de Origem
	Telefone: (540) 3522-4273			Parcela 999		Data Vencimento 12/04/2018
Destinatário	Nome: Endereço: Município:			Código 57		Valor R\$ 6.546,63
Telefone: UF:						

Impressão - Banrisul [1525950802104]

Página 1 de 1

BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA FAZENDA

COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE GA CÓDIGO DE BARRAS-RS
BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, S.A.

AGENCIA : 0210 CONTA: 06.110245.0-2
CORRENTISTA: GIARETTON CONTABILIDADE LTDA ME
DATA PGTO : 03/04/2018 HORA: 16:13:12
DATA DÉBITO: 03/04/2018
EQPTO : 9998 NSU: 159592
BANCO : 041

GUIA NRO : 61318016632863
CÓD. RECEITA: 0057
DATA VÁLIDA P/PAGAMENTO: 12/04/2018
VALOR TOTAL : R\$ 6546,63

CÓDIGO DE BARRAS:
8584000065466300211810200576131801663286312

AUTENTICAÇÃO:
BERGS021099981595920304201800000654663

DECRETO ESTADUAL NRO. 38.694 DE 09 DE JULHO DE 1998


*** GUARDE ESTE COMPROVANTE POR 5 ANOS ***

03C9EEE182EE74AD0C75C53F93B4C4AB1E66

SAC: 0800 6461515 OUVIDORIA: 0800 6442200


[Handwritten signatures and marks]

013452
cy

 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA		Guia Nº 81318021597948	
		Referência / Período de Apuração 10014723210	
Emitente	CGC/TE: 039/0157570	Município	Nº Documento de Origem
	Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	CEP: 99700-970 UF: RS	Parcela 999
Destinatário	Nome:	Código	Valor
	Endereço:	57	RS 6.569,68
Informações Complementares	Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo. Valores e benefícios calculados para o vencimento. Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA. Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação. Pagável no: Apenas no BANRISUL		
Documento válido para pagamento até: 11/05/2018		Código Controle Taxas	Especificação da Receita ICMS
85890000065-4 69680021181-5 31005781318-0 02159794812-0		Total R\$ 6.569,68	



CONTRIBUINTE

 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA		Guia Nº 81318021597948	
		Referência / Período de Apuração 10014723210	
Emitente	CGC/TE: 039/0157570	Município	Nº Documento de Origem
	Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	CEP: 99700-970 UF: RS	Parcela 999
Destinatário	Nome:	Código	Valor
	Endereço:	57	RS 6.569,68

Impressão - Bannisul [1525874816653]

Página 1 de 1

BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
 SECRETARIA DA FAZENDA

COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE GA CÓDIGO DE BARRAS-RS
 BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, S.A.

AGENCIA : 0210 CONTA: 06.110245.0-2
 CORRENTISTA: GIARETTON CONTABILIDADE LTDA ME
 DATA PGTO : 09/05/2018 HORA: 11:05:11
 DATA DÉBITO: 09/05/2018
 EQPTO : 9998 NSU: 223448
 BANCO : 041

GUIA NRO : 81318021597948
 Cód. RECEITA: 0057
 DATA VÁLIDA P/PAGAMENTO: 11/05/2018
 VALOR TOTAL : R\$ 6569,68

CÓDIGO DE BARRAS:
 85890000065696800211813100578131802159794812

AUTENTICAÇÃO:
 BERGS021099982234480905201800000656968

DECRETO ESTADUAL NRO. 38.694 DE 09 DE JULHO DE 1998


*** GUARDE ESTE COMPROVANTE POR 5 ANOS ***

03D9C6F4D38426D79EE651C01A06CE98AC93

SAC: 0800 646151 OUVIDORIA: 0800 6442200

Handwritten signatures and marks:
 [Signature]
 [Signature]
 [Signature]
 [Signature]

013453
eg


 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA		Guia Nº 51318025799045	
		Referência / Período de Apuração 10015089484	
Emitente	CGCTE: 039/0157570	Município	Nº Documento de Origem
	Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	CEP: 99700-970 UF: RS	Parcela 999
Destinatário	Nome:	Código	
	Endereço:	Valor	
Município:		R\$ 6.592,73	
Telefone:		CEP:	
UF:			
Informações Complementares Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo. Valores e benefícios calculados para o vencimento. Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA. Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação. Disponível no: Apenas no BANRISUL			
Documento válido para pagamento até: 12/06/2018		Código Controle Taxas	Especificação da Receita ICMS
		Total	R\$ 6.592,73

Autenticação

85830000065-3 92730021181-2 63005751318-0 02579904512-3



CONTRIBUINTE

 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA		Guia Nº 51318025799045	
		Referência / Período de Apuração 10015089484	
Emitente	CGCTE: 039/0157570	Município	Nº Documento de Origem
	Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	CEP: 99700-970 UF: RS	Parcela 999
Destinatário	Nome:	Código	
	Endereço:	Valor	
Município:		R\$ 6.592,73	
Telefone:		CEP:	
UF:			

Autenticação

Impressão - Banrisul [1528370188633]

Página 1 de 1

BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA FAZENDA

COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE GA CÓDIGO DE BARRAS-RS
BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, S.A.

AGENCIA : 0210 CONTA: 06.110245.0-2
CORRENTISTA: GIARETON CONTABILIDADE LTDA ME
DATA PGTO : 07/06/2018 HORA: 08:14:05
DATA DÉBITO: 07/06/2018
EQPTO : 9998 NSU: 268057
BANCO : 041

GUIA NRO : 51318025799045
CÓD. RECEITA: 0057
DATA VÁLIDA P/PAGAMENTO: 12/06/2018
VALOR TOTAL : R\$ 6592,73

CÓDIGO DE BARRAS:
85830000065927300211816300575131802579904512

AUTENTICAÇÃO:
BERGS021099982680570706201800000659273

DECRETO ESTADUAL NRO. 38.694 DE 09 DE JULHO DE 1998

*** GUARDE ESTE COMPROVANTE POR 5 ANOS ***


034265275C46C574D27C0A223AAC71621F78

SAC: 0800 6461515 OUVIDORIA: 0800 6442200

(Handwritten signatures and marks)

PARCELAMENTO


013454

 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA		Guia Nº 71318031764397		
		Referência / Período de Apuração 10015645506		
Emitente	CGCTE: 039/0157570 Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	Município	Nº Documento de Origem	
		Parcela 999	Data Vencimento 12/07/2018	
Destinatário	Nome: Endereço: Município:	Código 57	Valor R\$ 6.615,77	
Informações Complementares	Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo. Valores e benefícios calculados para o vencimento. Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA. Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação.			
	Pagável no: Apenas no BANRISUL			
	Documento válido para pagamento até: 12/07/2018		Código Controle Taxas	Especificação da Receita ICMS
			Total	R\$ 6.615,77

8581000066-8 15770021181-0 93005771318-8 03176439712-5




CONTRIBUINTE

 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA		Guia Nº 71318031764397		
		Referência / Período de Apuração 10015645506		
Emitente	CGCTE: 039/0157570 Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	Município	Nº Documento de Origem	
		Parcela 999	Data Vencimento 12/07/2018	
Destinatário	Nome: Endereço: Município:	Código 57	Valor R\$ 6.615,77	
Informações Complementares	Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo. Valores e benefícios calculados para o vencimento. Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA. Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação.			
	Pagável no: Apenas no BANRISUL			
	Documento válido para pagamento até: 12/07/2018		Código Controle Taxas	Especificação da Receita ICMS
			Total	R\$ 6.615,77

8581000066-8 15770021181-0 93005771318-8 03176439712-5



ADICIONAL

 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA		Guia Nº 71318031764397		
		Referência / Período de Apuração 10015645506		
Emitente	CGCTE: 039/0157570 Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	Município	Nº Documento de Origem	
		Parcela 999	Data Vencimento 12/07/2018	
Destinatário	Nome: Endereço: Município:	Código 57	Valor R\$ 6.615,77	
Informações Complementares	Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo. Valores e benefícios calculados para o vencimento. Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA. Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação.			
	Pagável no: Apenas no BANRISUL			
	Documento válido para pagamento até: 12/07/2018		Código Controle Taxas	Especificação da Receita ICMS
			Total	R\$ 6.615,77

8581000066-8 15770021181-0 93005771318-8 03176439712-5



BANCO

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

013455
9

BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA FAZENDA

COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE GA CÓDIGO DE BARRAS-RS
BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, S.A.

AGENCIA : 0210 CONTA: 06.110245.0-2
CORRENTISTA: GIARETTON CONTABILIDADE LTDA ME
DATA PGTO : 11/07/2018 HORA: 16:48:25
DATA DÉBITO: 11/07/2018
EQPTO : 9998 NSU: 327992
BANCO : 041

GUIA NRO : 71318031764397
CÓD. RECEITA: 0057
DATA VÁLIDA P/PAGAMENTO: 12/07/2018
VALOR TOTAL : R\$ 6615,77

CÓDIGO DE BARRAS:
85810000066157700211819300577131803176439712

AUTENTICAÇÃO:
BERGS021099983279921107201800000661577



DECRETO ESTADUAL NRO. 38.694 DE 09 DE JULHO DE 1998


*** GUARDE ESTE COMPROVANTE POR 5 ANOS ***

0349DD3C627265547CB4C76BF766D8A3B945

SAC: 0800 6461515 OUVIDORIA: 0800 6442200

013456

 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA		Guia Nº 31318037945743	
		Referência / Período de Apuração 10016270972	
Emitente	CGTE: 039/0157570	Município	Nº Documento de Origem
	Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	CEP: 99700-970 UF: RS	Parcela 999
Destinatário	Nome:	Código	Valor
	Endereço:	57	R\$ 6.639,71
Informações Complementares	Município:		
	Telefone:		
	Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo. Valores e benefícios calculados para o vencimento. Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA. Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação.		
	Pagável no: Apenas no BANRISUL		
Documento válido para pagamento até: 13/08/2018		Código Controle Taxas	Especificação da Recetta ICMS
			Total
			R\$ 6.639,71
8589000066-2 39710021182-0 25005731318-0 03794574312-1			
			
CONTRIBUINTE			

 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA		Guia Nº 31318037945743	
		Referência / Período de Apuração 10016270972	
Emitente	CGTE: 039/0157570	Município	Nº Documento de Origem
	Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	CEP: 99700-970 UF: RS	Parcela 999

Impressão - Banrisul [1533839119442]

Página 1 de 1

 BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
 SECRETARIA DA FAZENDA

COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE GA CÓDIGO DE BARRAS-RS
 BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, S.A.

AGENCIA : 0210 CONTA: 06.110245.0-2
 CORRENTISTA: GIARETTON CONTABILIDADE LTDA ME
 DATA PGTO : 09/08/2018 HORA: 15:24:24
 DATA DÉBITO: 09/08/2018
 EQPTO : 9998 NSU: 374451
 BANCO : 041

GUIA NRO : 31318037945743
 CÓD. RECEITA: 0057
 DATA VÁLIDA P/PAGAMENTO: 13/08/2018
 VALOR TOTAL : R\$ 6639,71

CÓDIGO DE BARRAS:
 8589000066397100211822500573131803794574312

AUTENTICAÇÃO:
 BERGS021099983744510908201800000663971

DECRETO ESTADUAL NRO. 38.694 DE 09 DE JULHO DE 1998

*** GUARDE ESTE COMPROVANTE POR 5 ANOS ***

0320C0676CA34CD7B1448959E0EB4AA49B81

SAC: 0800 6461515 OUVIDORIA: 0800 6442200




013457

57

	ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA			Guia Nº 63418012277454	
				Referência / Período de Apuração 131082018	
Emitente	CGCTE: 039/0157570 Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO 00105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM			Município	Nº Documento de Origem
	Telefone: 054035224273			Parcela	Data Vencimento 12/09/2018
Destinatário	Nome: Endereço: Município:			Código 270	Valor R\$ 4.335,81
Informações Complementares	Se for pago com cheque no BANRISUL, o valor será apropriado somente após a compensação Pagável no: Apenas no BANRISUL				
	Documento válido para pagamento até: 12/09/2018			Código Controle Taxas	Especificação da Receita ICMS
85830000043-2 35810021182-9 55027063418-3 01227745402-0					
CONTRIBUINTE					

Autenticação

	ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA			Guia Nº 63418012277454	
				Referência / Período de Apuração 131082018	
Emitente	CGCTE: 039/0157570 Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO 00105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM			Município	Nº Documento de Origem
	Telefone: 054035224273			Parcela	Data Vencimento 12/09/2018
Destinatário	Nome: Endereço: Município:			Código 270	Valor R\$ 4.335,81

Autenticação

Impressão - Banrisul [1536255172130]

Página 1 de 1

BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA FAZENDA

COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE GA CÓDIGO DE BARRAS-RS
BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, S.A.

AGENCIA : 0210 CONTA: 06.110245.0-2
CORRENTISTA: GIARETTON CONTABILIDADE LTDA ME
DATA PGTO : 06/09/2018 HORA: 14:31:25
DATA DÉBITO: 06/09/2018
EQPTO : 9998 NSU: 420621
BANCO : 041

GUIA NRO : 63418012277454
CÓD. RECEITA: 0270
DATA VÁLIDA P/PAGAMENTO: 12/09/2018
VALOR TOTAL : R\$ 4335,81

CÓDIGO DE BARRAS:
85830000043358100211825502706341801227745402

AUTENTICAÇÃO:
BERGS021099984206210609201800000433581


DECRETO ESTADUAL NRO. 38.694 DE 09 DE JULHO DE 1998

*** GUARDE ESTE COMPROVANTE POR 5 ANOS ***

035F6C641C4162325027F3390DE30B310668

[Handwritten signatures and marks]

Cancelamento

 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECADAÇÃO - GA		Guia Nº 61318049320593		Autenticação
		Referência / Período de Apuração 10017399979		
Emittente	CGC/TE: 039/0157570	Município	Nº Documento de Origem	
	Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	CEP: 99700-970 Telefone: (540) 3522-4273 UF: RS	Parcela 999	
Destinatário	Nome:	Código		
	Endereço: Município:	CEP: UF:	Valor R\$ 6.685,80	
Informações Complementares	Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo. Valores e benefícios calculados para o vencimento. Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA. Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação. Pagável no: Apenas no BANRISUL			
	Documento válido para pagamento até: 15/10/2018	Código Controle Taxas	Especificação da Recolta ICMS	Total R\$ 6.685,80

85800000066-6 85800021182-9 88005761318-3 04932059312-9



CONTRIBUINTE

Impressão - Barisul [1538762444809]

Página 1 de 1

BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA FAZENDA

COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE GA CÓDIGO DE BARRAS-RS
BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, S.A.

AGENCIA : 0210 CONTA: 06.110245.0-2
CORRENTISTA: GIARETTON CONTABILIDADE LTDA ME
DATA PGTO : 05/10/2018 HORA: 14:58:38
DATA DÉBITO: 05/10/2018
EQPTO : 9998 NSU: 473944
BANCO : 041

GUIA NRO : 61318049320593
CÓD. RECEITA: 0057
DATA VÁLIDA P/PAGAMENTO: 15/10/2018
VALOR TOTAL : R\$ 6685,80

CÓDIGO DE BARRAS:
85800000066858000211828800576131804932059312

AUTENTICAÇÃO:
BERGS021099984739440510201800000668580

DECRETO ESTADUAL NRO. 38.694 DE 09 DE JULHO DE 1998


*** GUARDE ESTE COMPROVANTE POR 5 ANOS ***

03715421279DBC06D6935841C3AA4D6F4595



013459
CG

Cancelamento


 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA		Guia Nº 21318054843860	
		Referência / Período de Apuração 10017921861	
Emitente	CGC/TE: 039/0157570	Município	Nº Documento de Origem
	Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	CEP: 99700-970 UF: RS	Parcela 999
Destinatário	Nome:	Código	Valor
	Endereço:	57	R\$ 6.709,72
	Município:		
Informações Complementares Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo. Valores e benefícios calculados para o vencimento. Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA. Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação.			
Pagável no: BANRISUL ou SICREDI		Código Controle Taxas	Total
		Especificação da Recolta ICMS	R\$ 6.709,72

Autenticação

Documento válido para pagamento até: **12/11/2018**
8584000067-1 09720021183-0 16005721318-6 05484386012-9



CONTRIBUINTE

 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA		Guia Nº 21318054843860	
		Referência / Período de Apuração 10017921861	
Emitente	CGC/TE: 039/0157570	Município	Nº Documento de Origem
	Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	CEP: 99700-970 UF: RS	Parcela 999
Destinatário	Nome:	Código	Valor
	Endereço:	57	R\$ 6.709,72
	Município:		

Autenticação

 BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
 SECRETARIA DA FAZENDA

COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE GA CÓDIGO DE BARRAS-RS
 BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, S.A.

AGENCIA : 0210 CONTA: 06.110245.0-2
 CORRENTISTA: GIARETTON CONTABILIDADE LTDA ME
 DATA PGTO : 12/11/2018 HORA: 08:13:32
 DATA DÉBITO: 12/11/2018
 EQPTO : 9998 NSU: 541209
 BANCO : 041

GUIA NRO : 21318054843860
 CÓD. RECEITA: 0057
 DATA VÁLIDA P/PAGAMENTO: 12/11/2018
 VALOR TOTAL : R\$ 6709,72

CÓDIGO DE BARRAS:
 8584000067097200211831600572131805484386012

AUTENTICAÇÃO:
 BERGS021099985412091211201800000670972

DECRETO ESTADUAL NRO. 38.694 DE 09 DE JULHO DE 1998


*** GUARDE ESTE COMPROVANTE POR 5 ANOS ***

03907B1DEF28709DF4D96DBC4F6B8C049C56

SAC: 0800 6461515 OUVIDORIA: 0800 6442200

013460
CG

ANCELAMENTO


 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA		Guia Nº 1318060061356	
		Referência / Período de Apuração 10018410976	
Emitente	CGC/TE: 039/0157570 Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	Município	Nº Documento de Origem
	CEP: 99700-970 Telefone: (540) 3522-4273 UF: RS	Parcela 999	Data Vencimento 12/12/2018
Destinatário	Nome: Endereço: Município:	Código 57	Valor R\$ 6.731,69
Informações Complementares	Se PGTO em outra data, procure a SEFAZ-RS p/ recálculo. Valores e benefícios calculados para o vencimento. Pagamento AGRUPADO conforme a relação de débitos selecionados na REFERÊNCIA. Pagamento com cheque só será apropriado após a compensação.		
	Pagável no: BARRISUL ou SICREDI		
	Documento válido para pagamento até: 12/12/2018 Código Controle Taxas Especificação da Receita ICMS Total		
			R\$ 6.731,69

AUTENTICAÇÃO

85820000067-8 31690021183-6 46005701318-6 06006135612-7



CONTRIBUINTE

 ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SECRETARIA DA FAZENDA GUIA DE ARRECAÇÃO - GA		Guia Nº 1318060061356	
		Referência / Período de Apuração 10018410976	
Emitente	CGC/TE: 039/0157570 Nome: INOVAMED COM DE MEDIC LTDA Endereço: RUA RUBENS DERKS-MECANICO, 105 LOTEAMENTO NOVA Município: ERECHIM	Município	Nº Documento de Origem
	CEP: 99700-970 Telefone: (540) 3522-4273 UF: RS	Parcela 999	Data Vencimento 12/12/2018
Destinatário	Nome: Endereço: Município:	Código 57	Valor R\$ 6.731,69

AUTENTICAÇÃO

Impressão - Barrisul [1544121852949]

Página 1 de 1

BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA FAZENDA

COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE GA CÓDIGO DE BARRAS-RS
BANCO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, S.A.

AGENCIA : 0210 CONTA: 06.110245.0-2
CORRENTISTA: GIARETTON CONTABILIDADE LTDA ME
DATA PGTO : 06/12/2018 HORA: 16:40:45
DATA DÉBITO: 06/12/2018
EQPTO : 9998 NSU: 590087
BANCO : 041

GUIA NRO : 01318060061356
CÓD. RECEITA: 0057
DATA VÁLIDA P/PAGAMENTO: 12/12/2018
VALOR TOTAL : R\$ 6731,69

CÓDIGO DE BARRAS:
85820000067316900211834600570131806006135612

AUTENTICAÇÃO:
BERGS021099985900870612201800000673169

DECRETO ESTADUAL NRO. 38.694 DE 09 DE JULHO DE 1998

*** GUARDE ESTE COMPROVANTE POR 5 ANOS ***

03EFB879E36CCB39991DBBD7DE91DCDBEC28

SAC: 0800 6461515 OLVIDORIA: 0800 6442700

[Handwritten signatures and initials]



Estado do Rio Grande do Sul
PREFEITURA MUNICIPAL DE ERECHIM
Secretaria Municipal da Fazenda



013461
cg

13

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITO DE TRIBUTOS MUNICIPAIS

Contribuinte.....: **INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**
CPF/CNPJ.....: **12.889.035/0001-02**
Insc. Municipal...: **37417**
Endereço.....: **RUA RUBENS DERKS, 105 LOTEAMENTO**
Bairro.....: **INDUSTRIAL**
Cidade.....: **Erechim**
Atividade(s).....:
4645-1/01 Com.atac.de mat.p/uso médico,cirúrgico,hospitalar
4646-0/01 Com.atac.de cosmeticos e prod.de perfumaria
4644-3/01 Com.atac.de medicam.e drogas de uso humano
4646-0/02 Com.atac.de prod.de higiene pessoal
4645-1/03 Com.atac.de produtos odontologicos
4645-1/02 Com.atac.de próteses e artigos de ortopedia

Certificamos que até a presente data não constam inscritos débitos de tributos do contribuinte acima.

Certidão expedida conforme artigos 205 a 208 do Código Tributário Nacional e Decreto Municipal nº 3086, de 20 de março de 2006, e não elide o direito de a Fazenda Pública Municipal proceder posteriores diligências fiscais e vir a cobrar, a qualquer tempo créditos que venham a ser apurados, inclusive do exercício em curso.

A autenticidade da Certidão pode ser verificada no site www.pmerechim.rs.gov.br.

Certidão emitida gratuitamente e válida até 03/03/2019

Qualquer rasura ou emenda invalida este documento.

Identificador : 212889035000102
Emitida às 07:59:30 do dia 03/12/2018.
Código de Autenticidade 324E.1C54

013462 14
cg

IMPRIMIR

VOLTAR

**Certificado de Regularidade do FGTS - CRF**

Inscrição: 12889035/0001-02
Razão Social: INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
Endereço: RUA RUBENS DERKS 105 LOT RUBENS DERKS / INDUSTRIAL /
ERECHIM / RS / 99700-970

A Caixa Econômica Federal, no uso da atribuição que lhe confere o Art. 7, da Lei 8.036, de 11 de maio de 1990, certifica que, nesta data, a empresa acima identificada encontra-se em situação regular perante o Fundo de Garantia do Tempo de Serviço - FGTS.

O presente Certificado não servirá de prova contra cobrança de quaisquer débitos referentes a contribuições e/ou encargos devidos, decorrentes das obrigações com o FGTS.

Validade: 05/12/2018 a 03/01/2019

Certificação Número: 2018120504003468726845

Informação obtida em 05/12/2018, às 09:27:42.

A utilização deste Certificado para os fins previstos em Lei está condicionada à verificação de autenticidade no site da Caixa:
www.caixa.gov.br



PODER JUDICIÁRIO
JUSTIÇA DO TRABALHO

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS TRABALHISTAS

Nome: INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

(MATRIZ E FILIAIS) CNPJ: 12.889.035/0001-02

Certidão nº: 161440409/2018

Expedição: 01/11/2018, às 08:06:39

Validade: 29/04/2019 - 180 (cento e oitenta) dias, contados da data de sua expedição.

Certifica-se que **INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA (MATRIZ E FILIAIS)**, inscrito(a) no CNPJ sob o nº **12.889.035/0001-02**, **NÃO CONSTA** do Banco Nacional de Devedores Trabalhistas.

Certidão emitida com base no art. 642-A da Consolidação das Leis do Trabalho, acrescentado pela Lei nº 12.440, de 7 de julho de 2011, e na Resolução Administrativa nº 1470/2011 do Tribunal Superior do Trabalho, de 24 de agosto de 2011.

Os dados constantes desta Certidão são de responsabilidade dos Tribunais do Trabalho e estão atualizados até 2 (dois) dias anteriores à data da sua expedição.

No caso de pessoa jurídica, a Certidão atesta a empresa em relação a todos os seus estabelecimentos, agências ou filiais.

A aceitação desta certidão condiciona-se à verificação de sua autenticidade no portal do Tribunal Superior do Trabalho na Internet (<http://www.tst.jus.br>).

Certidão emitida gratuitamente.

INFORMAÇÃO IMPORTANTE

Do Banco Nacional de Devedores Trabalhistas constam os dados necessários à identificação das pessoas naturais e jurídicas inadimplentes perante a Justiça do Trabalho quanto às obrigações estabelecidas em sentença condenatória transitada em julgado ou em acordos judiciais trabalhistas, inclusive no concernente aos recolhimentos previdenciários, a honorários, a custas, a emolumentos ou a recolhimentos determinados em lei; ou decorrentes de execução de acordos firmados perante o Ministério Público do Trabalho ou Comissão de Conciliação Prévia.





PREFEITURA MUNICIPAL DE ERECHIM
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

013464

16

ALVARÁ DE LOCALIZAÇÃO E FUNCIONAMENTO

Nome/Razão Social: INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA		
Nome Fantasia:		
CPF/CNPJ: 12.889.035/0001-02	Inscrição Municipal: 37417	Início da Atividade: 18/11/2010
Endereço: RUA RUBENS DERKS, 105 LOTEAMENTO		Bairro: INDUSTRIAL
Alvará emitido em: 07/01/2016	Processo: 186666/2015	Validade: VALIDADE INDETERMINADA

Atividade(s): 4645-1/01 Com.atac.de mat.p/uso médico,cirúrgico,hospitalar 4646-0/01 Com.atac.de cosmeticos e prod.de perfumaria 4644-3/01 Com.atac.de medicam.e drogas de uso humano 4646-0/02 Com.atac.de prod.de higiene pessoal 4645-1/03 Com.atac.de produtos odontologicos 4645-1/02 Com.atac.de próteses e artigos de ortopedia

Observações/Restrições: ÁREA UTILIZADA PELO ESTABELECIMENTO 1661,00M ² CONFORME PROCESSO 2015/18666.
--

Alvará emitido eletronicamente conforme Decreto Municipal 4.587/2018, art. 4º, § 4º.

É proibido perturbar o bem-estar e o sossego público ou da vizinhança com ruídos, algazarras, barulhos ou sons de qualquer natureza, produzidos por qualquer forma que ultrapassem os níveis máximos de intensidade fixados em lei.

Data e hora da verificação : 03/12/2018 - 07:55
http://www.erechim.rs.gov.br:81/servonline/publico/alvaras/alvara_loc.xhtml



Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Dados da Empresa Nacional

Razão Social

INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA - ME

CNPJ

12.889.035/0001-02

Endereço Completo

Rua Rubens Derks, nº 105 - Distrito Industrial CEP: 99.700-970 - ERECHIM/RS

Telefone

(54) 3522-4273

Responsável Técnico

ANDRE MIGLIORANSA DA LARA

Responsável Legal

JHONATAN BONI

Dados do Cadastro

Cadastro Nº

1.08.874-0

Data do Cadastro

13/07/2011

Situação

Ativa

Nº do Processo

25351.254607/2011-35

Cadastro

1 - Medicamento

Atividades / Classes

Armazenar

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Expedir

- Medicamento

Certificado de Boas Práticas de Fabricação - CBPF (Vigente)

Empresa Solicitante	Linhas de Certificação Vigentes	Data de Publicação	Vencimento do Certificado
---------------------	---------------------------------	--------------------	---------------------------

Nenhum registro encontrado

Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem - CBPDA (Vigente)

Empresa Solicitante	Linhas de Certificação Vigentes	Data de Publicação	Vencimento do Certificado
---------------------	---------------------------------	--------------------	---------------------------

Nenhum registro encontrado

Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Dados da Empresa Nacional

Razão Social
INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA - ME
Endereço Completo
Rua Rubens Derks, nº 105 - Distrito Industrial CEP: 99.700-970 - ERECHIM/RS
Responsável Técnico
ANDRE MIGLIORANSA DA LARA
CNPJ
12.889.035/0001-02
Telefone
(54) 3522-4273
Responsável Legal
JHONATAN BONI

Dados do Cadastro

Cadastro Nº
8.07.563-6 (K8VWX56M6294)
Data do Cadastro
27/06/2011
Situação
Ativa
Nº do Processo
25351.254629/2011-27
Cadastro
8 - Produtos para Saúde (Correlatos)

Armazenar

- Correlatos

Distribuir

- Correlatos

Expedir

- Correlatos

Certificado de Boas Práticas de Fabricação - CBPF (Vigente)

Empresa Solicitante	Linhas de Certificação Vigentes	Data de Publicação	Vencimento do Certificado
---------------------	---------------------------------	--------------------	---------------------------

Nenhum registro encontrado

Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem - CBPDA (Vigente)

Empresa Solicitante	Linhas de Certificação Vigentes	Data de Publicação	Vencimento do Certificado
---------------------	---------------------------------	--------------------	---------------------------

Nenhum registro encontrado

Voltar



DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 EMPRESA: DENTAL SET PRODUTOS ODONTOLÓGICOS LTDA
 ENDEREÇO: RUA ROMUALDO GALVÃO, 1020
 BAIRRO: LAGOA SECA CEP: 59022275 - NATAL/RN
 CNPJ: 23.503.822/0001-90
 PROCESSO: 25351.881909/2016-09 AUTORIZ/MS:
 06516M86H301 (8.13374.5)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 EMPRESA: ALFA COMÉRCIO DE PRODUTOS CIRÚRGICOS
 LTDA - EPP
 ENDEREÇO: Rua Capitão Adelmio Norberto da Silva nº 635 Salas
 01 e 02 - Cond. Edifício Comercial Planalto
 BAIRRO: Alto da Boa Vista CEP: 14025670 - RIBEIRÃO PRETO/SP
 CNPJ: 17.332.837/0001-30
 PROCESSO: 25351.891925/2016-10 AUTORIZ/MS:
 P3LM79Y92L3X (8.13385.3)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 EMPRESA: ANDRE ZANELATO COUTINHO & CIA LTDA -
 EPP
 ENDEREÇO: RUA VIANÓPOLIS, Nº 147
 BAIRRO: COBILÂNDIA CEP: 29111250 - VILA VELHA/ES
 CNPJ: 07.377.489/0001-64
 PROCESSO: 25351.887731/2016-10 AUTORIZ/MS:
 K5W6L94W4H167 (8.13382.2)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 EMPRESA: biodiagnostica produtos hospitalares ltda - me
 ENDEREÇO: Avenida Ylonda Della Roveri nº 222 box 01
 BAIRRO: Jardim Vila Ceia CEP: 15061580 - SÃO JOSÉ DO RIO
 PRETO/SP
 CNPJ: 10.144.364/0001-07
 PROCESSO: 25351.877698/2016-10 AUTORIZ/MS:
 U93963WHW637 (8.13370.1)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 EMPRESA: Expresso Jundiaí Logística e Transporte Ltda
 ENDEREÇO: Antonio Luchiarri, 251
 BAIRRO: Distrito Industrial CEP: 13054700 - CAMPINAS/SP
 CNPJ: 50.935.436/0005-74
 PROCESSO: 25351.874897/2016-14 AUTORIZ/MS:
 35H21945H3YW (8.13367.1)
 ATIVIDADE/CLASSE
 TRANSPORTAR: CORRELATOS
 EMPRESA: Titania Importação e Comércio de Materiais Cirúrgicos
 LTDA - ME
 ENDEREÇO: Rua Ithaiti, 262
 BAIRRO: Emiliano Permetta CEP: 83325060 - PINHAIS/PR
 CNPJ: 04.473.276/0001-48
 PROCESSO: 25351.893052/2016-18 AUTORIZ/MS: K1146048497H
 (8.13387.1)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 IMPORTAR: CORRELATOS
 EMPRESA: IPMED REPRESENTAÇÕES E COMÉRCIO DE PRO-
 DUTOS HOSPITALARES LTDA
 ENDEREÇO: av. generalíssimo deodoro, 1683
 BAIRRO: nazare CEP: 66040140 - BELÉM/PA
 CNPJ: 22.871.465/0001-50
 PROCESSO: 25351.876399/2016-18 AUTORIZ/MS:
 YL41W8Y26YLM (8.13366.8)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 EMPRESA: ALLIANCE MEDINFUSION LTDA
 ENDEREÇO: ESTRADA DOS REMÉDIOS
 BAIRRO: MADALENA CEP: 50720715 - RECIFE/PE
 CNPJ: 22.401.344/0001-45
 PROCESSO: 25351.884143/2016-31 AUTORIZ/MS:
 M541628W190Y (8.13376.2)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 EMPRESA: MRO EXPRESS LTDA
 ENDEREÇO: av gonçalves magalhães, 220
 BAIRRO: vila trajiá CEP: 18060240 - SOROCABA/SP
 CNPJ: 01.902.465/0001-09
 PROCESSO: 25351.891418/2016-32 AUTORIZ/MS:
 GXW10L3MYX22 (8.13384.0)
 ATIVIDADE/CLASSE
 TRANSPORTAR: CORRELATOS
 EMPRESA: MJ COMÉRCIO DE ARTIGOS MÉDICOS E ORTO-
 PÉDICOS LTDA
 ENDEREÇO: AV. JUAZÉ TÁVORA, 721

BAIRRO: TORRE CEP: 58040020 - JOÃO PESSOA/PB
 CNPJ: 22.465.640/0001-00
 PROCESSO: 25351.885583/2016-43 AUTORIZ/MS:
 H541Y70W46XH (8.13377.6)
 ATIVIDADE/CLASSE
 COMERCIALIZAR: CORRELATOS
 EMPRESA: Mundial Soluções Laboratoriais Ltda Me
 ENDEREÇO: Rua Vereador Arthur Manoel Mariano nº 111
 BAIRRO: Forquilha CEP: 88106500 - SÃO JOSÉ/SC
 CNPJ: 23.996.430/0001-00
 PROCESSO: 25351.874767/2016-48 AUTORIZ/MS:
 3Y5IMXX14HM9 (8.13369.9)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 EMPRESA: JI SINAI TRANSPORTES LTDA - EPP
 ENDEREÇO: AV. GOVERNADOR MAGALHÃES PINTO, Nº 7310,
 GALPÃO 01
 BAIRRO: JARAGUÁ CEP: 39404166 - MONTES CLAROS/MG
 CNPJ: 12.556.078/0001-76
 PROCESSO: 25351.887860/2016-51 AUTORIZ/MS:
 PW6W1907038X (8.13381.9)
 ATIVIDADE/CLASSE
 TRANSPORTAR: CORRELATOS
 EMPRESA: DONA MEDICAL PRODUTOS PARA SAUDE LTDA
 ENDEREÇO: RUA MAGARINOS TORRES, 1075
 BAIRRO: VILA MARIA CEP: 02119001 - SÃO PAULO/SP
 CNPJ: 21.978.345/0001-94
 PROCESSO: 25351.880520/2016-59 AUTORIZ/MS:
 YM3127W320Y4 (8.13379.3)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 IMPORTAR: CORRELATOS
 EMPRESA: R.V. IMOLA TRANSPORTES E LOGÍSTICA LTDA
 ENDEREÇO: ROD. BR 153 - SN - KM 5,5 GALPÃO 03 - LOG
 GIOANIA BUSINESS PARK
 BAIRRO: JARDIM GUANABARA CEP: 74675090 - GOIÁ-
 NIA/GO
 CNPJ: 05.366.444/0013-00
 PROCESSO: 25351.864935/2016-63 AUTORIZ/MS:
 KIH4YM874180 (8.13383.6)
 ATIVIDADE/CLASSE
 TRANSPORTAR: CORRELATOS
 EMPRESA: PHARMA BRA - COMÉRCIO DE PRODUTOS FAR-
 MACÊUTICOS LTDA
 ENDEREÇO: RUA TAPAJOS, 356 - SALA 06
 BAIRRO: BARCELONA CEP: 09551230 - SÃO CAETANO DO
 SUL/SP
 CNPJ: 22.351.840/0001-31
 PROCESSO: 25351.888434/2016-81 AUTORIZ/MS:
 4541W713388W (8.13386.7)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 IMPORTAR: CORRELATOS
 EMPRESA: HBR MEDICAL EQUIPAMENTOS HOSPITALARES
 LTDA
 ENDEREÇO: AV. CRUZEIRO DO SUL 2890 - 1 ANDAR
 BAIRRO: SANTANA CEP: 02030100 - SÃO PAULO/SP
 CNPJ: 13.063.746/0001-96
 PROCESSO: 25351.876770/2016-71 AUTORIZ/MS:
 P19W0M8X4459 (8.13368.5)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 EMPRESA: PHARMA BRA - COMÉRCIO DE PRODUTOS FAR-
 MACÊUTICOS LTDA
 ENDEREÇO: RUA TAPAJOS, 356 - SALA 06
 BAIRRO: BARCELONA CEP: 09551230 - SÃO CAETANO DO
 SUL/SP
 CNPJ: 22.351.840/0001-31
 PROCESSO: 25351.888434/2016-71 AUTORIZ/MS:
 4541W713388W (8.13386.7)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 IMPORTAR: CORRELATOS
 EMPRESA: Oxis Centro de Distribuição para Home Care Ltda
 ENDEREÇO: Rua Maria Edina Vilagelin Zakia, 1301
 BAIRRO: Parque Via Norte CEP: 13065820 - CAMPINAS/SP
 CNPJ: 10.188.649/0001-31
 PROCESSO: 25351.887774/2016-74 AUTORIZ/MS:
 P449YLX33LLH (8.13378.0)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 EMPRESA: Rotarox Brasil LTDA
 ENDEREÇO: Estrada Municipal Governador Mario Covas, Condo-
 mínio Industrial Portal da Anhanguera
 BAIRRO: Maceo CEP: 13279411 - VALINHOS/SP
 CNPJ: 02.877.633/0001-08
 PROCESSO: 25351.875050/2016-78 AUTORIZ/MS:
 UH92X400LX2M (8.13373.1)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS

DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 IMPORTAR: CORRELATOS
 EMPRESA: OLIVEIRA PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
 ME
 ENDEREÇO: Av. Prefeito Jason Correia, nº 2089
 BAIRRO: Rotary Club CEP: 49500000 - ITABAIANA/SE
 CNPJ: 18.759.565/0001-12
 PROCESSO: 25351.874774/2016-82 AUTORIZ/MS:
 M01153YL0WY3 (8.13372.8)
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: CORRELATOS
 DISTRIBUIR: CORRELATOS
 EXPEDIR: CORRELATOS
 EMPRESA: DONA MEDICAL PRODUTOS PARA SAUDE LTDA
 ENDEREÇO: RUA MAGARINOS TORRES, 1075
 BAIRRO: VILA MARIA CEP: 02119001 - SÃO PAULO/SP
 CNPJ: 21.978.345/0001-94
 PROCESSO: 25351.880499/2016-19 AUTORIZ/MS: 3.06780.8
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
 DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
 EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
 IMPORTAR: SANEANTE DOMIS.
 EMPRESA: GILMED SUL COMÉRCIO DE MATERIAL CIRÚR-
 GICO LTDA
 ENDEREÇO: RUA CEL. ANDRÉ BELO Nº 560 E 566 - LOJA
 04
 BAIRRO: MENINO DEUS CEP: 90110020 - PORTO ALEGRE/RS
 CNPJ: 05.513.438/0001-97
 PROCESSO: 25351.892280/2016-21 AUTORIZ/MS: 3.06782.5
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
 DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
 EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
 EMPRESA: P/LOG Transporte e Logística Ltda- EPP
 ENDEREÇO: Avenida Francisco Gonçalves Valim, 678
 BAIRRO: Rezende CEP: 37062200 - VARGINHA/MG
 CNPJ: 17.221.951/0001-93
 PROCESSO: 25351.883197/2016-39 AUTORIZ/MS: 3.06779.6
 ATIVIDADE/CLASSE
 TRANSPORTAR: SANEANTE DOMIS.
 EMPRESA: ROGERIO CRESPO MARTINS IMPORTACAO E EX-
 PORTACAO - IRELI - ME
 ENDEREÇO: AV. AGAMENON MAGALHÃES, Nº 900 - SITIO
 CINCO IRMAOS 4 TRÊCHO, 05 J 13 A 19
 BAIRRO: PRAZERES CEP: 54310420 - JABOATÃO DOS GUA-
 RARAPES/PE
 CNPJ: 21.277.270/0001-14
 PROCESSO: 25351.893092/2016-89 AUTORIZ/MS: 3.06781.1
 ATIVIDADE/CLASSE
 TRANSPORTAR: SANEANTE DOMIS.

RESOLUÇÃO - RE Nº 554, DE 4 DE MARÇO DE 2016

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação de 9 de maio de 2014, da Presidente da República, publicado no DOU de 12 de maio de 2014, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 46, de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto no inciso III do art. 151 e no inciso I, § 1º do art. 54 do Regulamento Interno da ANVISA, aprovado nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 61 de 03 de fevereiro de 2016, publicada no DOU de 05 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º. Alterar a Autorização de Funcionamento das Empresas constantes no anexo desta Resolução.

Art. 2º. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA MOUTINHO

ANEXO

EMPRESA: GR COMERCIAL DE OXIGENIO LTDA - EPP
 ENDEREÇO: RUA SALMORA 249
 BAIRRO: JD CIBADE MORENA CEP: 79064150 - CAMPO GRANDE/MS
 CNPJ: 00.548.986/0001-39
 PROCESSO: 25351.584183/2015-08 AUTORIZ/MS: 2.20002.7
 ATIVIDADE/CLASSE
 ENVASAR: GASES MÉDICINAIS
 EMPRESA: JETLOG LOGÍSTICA LTDA - ME
 ENDEREÇO: AV. SÃO JOÃO Nº 765 QD L, LOTE 18
 BAIRRO: PARQUE SÃO JOÃO CEP: 75126205 - ANAPÓLIS/GO
 CNPJ: 12.723.621/0001-82
 PROCESSO: 25351.442328/2014-30 AUTORIZ/MS: 1.11048.0
 ATIVIDADE/CLASSE
 ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
 EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
 TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
 EMPRESA: BIONORICA DO BRASIL DISTRIBUICAO E IMPOR-
 TACAO LTDA
 ENDEREÇO: RUA MOTA PAES Nº 471
 BAIRRO: VILA IPOJUCA CEP: 05054000 - SÃO PAULO/SP
 CNPJ: 19.585.186/0001-16
 PROCESSO: 25351.624191/2014-30 AUTORIZ/MS: 1.12342.1



<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO IMPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO EMPRESA: JETLOG LOGÍSTICA LTDA - ME ENDEREÇO: AV. SÃO JOÃO Nº 765 QD L, LOTE 18 BAIRRO: PARQUE SÃO JOÃO CEP: 75126205 - ANÁPOLIS/GO CNPJ: 12.723.621/0001-82 PROCESSO: 25351.442328/2014-30 AUTORIZ/MS: 1.11048.0</p>	<p>CNPJ: 01.456.373/0001-34 PROCESSO: 25351.280505/2005-10 AUTORIZ/MS: K35189616L76 (8.02646.1) ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS DISTRIBUIR: CORRELATO EXPEDIR: CORRELATOS EMPRESA: VIDA COMERCIO HOSPITALAR LTDA ENDEREÇO: ESTRADA DO GALEAO, 1285 , SALA 314 BAIRRO: ILHA DO GOVERNADOR CEP: 21931383 - RIO DE JANEIRO/RJ CNPJ: 17.608.705/0001-99 PROCESSO: 25351.838338/2016-12 AUTORIZ/MS: 3001W98Y7034 (8.13328.7)</p>	<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS TRANSPORTAR: CORRELATOS EMPRESA: Embracel Indústria e Comércio de Materiais Cirúrgicos Ltda - ME ENDEREÇO: AV. COMENDADOR VIRGOLINO DE OLIVEIRA, 443 BAIRRO: JARDIM IVETE CEP: 13972170 - ITAPIRA/SP CNPJ: 00.142.322/0001-75 PROCESSO: 25351.530297/2010-64 AUTORIZ/MS: PK12Y032M216 (8.06754.0)</p>
<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO EMPRESA: INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA - ME ENDEREÇO: Rua Rubens Dorks, nº 105 BAIRRO: Distrito Industrial CEP: 99700970 - ERECHIM/RS CNPJ: 12.889.035/0001-02 PROCESSO: 25351.254607/2011-35 AUTORIZ/MS: 1.08874.0</p>	<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS DISTRIBUIR: CORRELATOS EXPEDIR: CORRELATOS EMPRESA: ZIONTECH IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA-ME ENDEREÇO: Rua 14, Quadra B, Lote 02, Nº 300 BAIRRO: Conjunto Riviera CEP: 74730250 - GOIÂNIA/GO CNPJ: 11.960.237/0002-11 PROCESSO: 25351.816913/2016-16 AUTORIZ/MS: POHXVYXW3168 (8.13236.9)</p>	<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS TRANSPORTAR: CORRELATOS EMPRESA: CARDIOVAS PRODUTOS MEDICOS LTDA - ME ENDEREÇO: AVENIDA CORONEL COLARES MOREIRA Nº 07, SALA 1204, CENTRO EMPRESARIAL VINCÍUS DE MORAES BAIRRO: JARDIM RENASCENÇA CEP: 65075441 - SÃO LUIS/MA CNPJ: 07.664.981/0001-10 PROCESSO: 25351.341869/2015-67 AUTORIZ/MS: P8M6874XHXM3 (8.12233.1)</p>
<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO EMPRESA: OPHALMED DISTRIBUIDORA LTDA ENDEREÇO: RUA JARY, 89 - Sls 412 E 413 BAIRRO: PASSO DA AREIA CEP: 91350170 - PORTO ALEGRE/RS CNPJ: 05.795.285/0001-18 PROCESSO: 25025.058086/2003-63 AUTORIZ/MS: 1.05758.1</p>	<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS DISTRIBUIR: CORRELATOS EXPEDIR: CORRELATOS EMPRESA: OM BOAT LOCAÇÃO DE EMBARCAÇÕES LTDA ENDEREÇO: rua alvaro maia n.2166 sala 5 BAIRRO: adrianolis CEP: 69057035 - MANAUS/AM CNPJ: 17.026.052/0001-30 PROCESSO: 25351.813540/2016-54 AUTORIZ/MS: 1.15068.4</p>	<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS TRANSPORTAR: CORRELATOS EMPRESA: HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA SA ENDEREÇO: RODOVIA BR 153, KM 03 BAIRRO: CHÁCARA RETIRO CEP: 74675090 - GOIÂNIA/GO CNPJ: 01.571.702/0001-98 PROCESSO: 25991.006305/77 AUTORIZ/MS: 1.00311.3</p>
<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO EMBALAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO EXPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO FABRICAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO IMPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO REEMBALAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO EMPRESA: DMM ODONTOLOGIA LTDA - ME ENDEREÇO: Rua Euríperes Mesquita Rodrigues nº 755 salas 18/703/704 BAIRRO: Centro CEP: 86360000 - BANDEIRANTES/PR CNPJ: 17.893.537/0001-20 PROCESSO: 25351.749754/2013-04 AUTORIZ/MS: 6401XH026WXX (8.10247.8)</p>	<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS DISTRIBUIR: CORRELATO EXPEDIR: CORRELATO EMPRESA: Tecmedie comercio de produtos medicos ltda ENDEREÇO: Rua 19 de Fevereiro nº 73 BAIRRO: Rodrigo CEP: 22280030 - RIO DE JANEIRO/RJ CNPJ: 05.638301/0004-01 PROCESSO: 25351.008122/2015-27 AUTORIZ/MS: P02SYH4LY2X (8.11735.0)</p>	<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATO EXPORTAR: CORRELATO FABRICAR: CORRELATO IMPORTAR: CORRELATO EMPRESA: ELFA MEDICAMENTOS LTDA ENDEREÇO: ÁREA DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO, CONJ. 28, LOTE 11 BAIRRO: AGUAS CLARAS CEP: 71991360 - BRASÍLIA/DF CNPJ: 09.053.134/0001-45 PROCESSO: 25351.690291/2011-91 AUTORIZ/MS: PWS6Y8Y1101 (8.08132.2)</p>
<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS DISTRIBUIR: CORRELATOS EMBALAR: CORRELATOS EXPEDIR: CORRELATOS FABRICAR: CORRELATOS REEMBALAR: CORRELATOS EMPRESA: MAPPEL INDÚSTRIA DE EMBALAGENS S.A. ENDEREÇO: RUA MIRO VETTORAZZO, Nº 1619 BAIRRO: DEMARCHI CEP: 09820130 - SÃO BERNARDO DO CAMPO/SP CNPJ: 01.233.103/0001-64 PROCESSO: 25351.070889/2008-07 AUTORIZ/MS: GM11XXI14629 (8.04304.2)</p>	<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS DISTRIBUIR: CORRELATOS EXPEDIR: CORRELATOS EMPRESA: OR COMERCIAL DE OXIGENIO LTDA - EPP ENDEREÇO: RUA SALMORAO 249 BAIRRO: JD CIDADE MORENA CEP: 79064150 - CAMPO GRANDE/MS CNPJ: 00.548.986/0001-39 PROCESSO: 25351.131009/2010-10 AUTORIZ/MS: PPM7Y12YW039 (8.06243.4)</p>	<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS DISTRIBUIR: CORRELATOS EXPEDIR: CORRELATOS TRANSPORTAR: CORRELATOS EMPRESA: MEDECELL DO BRASIL COMERCIO E IMPORTAÇÃO LTDA ENDEREÇO: RUA MAGNÓLIA Nº 440 BAIRRO: JARDIM BOM PASTOR CEP: 18607670 - BOTUCATU/SP CNPJ: 03.870.908/0001-34 PROCESSO: 25351.364766/2006-97 AUTORIZ/MS: G5838144097X (8.03303.2)</p>
<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATO DISTRIBUIR: CORRELATO EMBALAR: CORRELATO EXPEDIR: CORRELATO FRACIONAR: CORRELATO REEMBALAR: CORRELATO EMPRESA: OR COMERCIAL DE OXIGENIO LTDA - EPP ENDEREÇO: RUA SALMORAO 249 BAIRRO: JD CIDADE MORENA CEP: 79064150 - CAMPO GRANDE/MS CNPJ: 00.548.986/0001-39 PROCESSO: 25351.131009/2010-10 AUTORIZ/MS: PPM7Y12YW039 (8.06243.4)</p>	<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS DISTRIBUIR: CORRELATOS EXPEDIR: CORRELATOS EMPRESA: NEWSTERO DO BRASIL COMERCIO, IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA - EPP ENDEREÇO: AV. EDGAR PIRES DE CASTRO nº 1560 SALA 306 BAIRRO: ABERTA DOS MORROS CEP: 91788000 - PORTO ALEGRE/RS CNPJ: 20.321.940/0001-90 PROCESSO: 25351.824457/2016-42 AUTORIZ/MS: W7213029HWYL (8.13273.6)</p>	<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS DISTRIBUIR: CORRELATOS EXPEDIR: CORRELATOS TRANSPORTAR: CORRELATOS EMPRESA: PROMEDON DO BRASIL PRODUTOS MEDICO HOSPITALARES LTDA ENDEREÇO: AVENIDA GUIDO CALOI, Nº 1935, BLOCO C1 BAIRRO: SANTO AMARO CEP: 05802140 - SÃO PAULO/SP CNPJ: 00.028.682/0001-40</p>
<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS DISTRIBUIR: CORRELATOS EXPEDIR: CORRELATOS EMPRESA: J. G. R. COMERCIAL - EIRELI - ME ENDEREÇO: RUA DIAS DA CRUZ, 414, SL 204 BAIRRO: MEIER CEP: 20720012 - RIO DE JANEIRO/RJ</p>	<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS DISTRIBUIR: CORRELATOS EXPEDIR: CORRELATOS EMPRESA: OM BOAT LOCAÇÃO DE EMBARCAÇÕES LTDA ENDEREÇO: rua alvaro maia n 2166 sala 5 BAIRRO: adrianolis CEP: 69057035 - MANAUS/AM CNPJ: 17.026.052/0001-30 PROCESSO: 25351.813529/2016-62 AUTORIZ/MS: UL7M8LM22890 (8.13238.6)</p>	<p>ATIVIDADE/CLASSE ARMAZENAR: CORRELATOS DISTRIBUIR: CORRELATOS EXPEDIR: CORRELATOS TRANSPORTAR: CORRELATOS EMPRESA: CHRS MEDIC PRODUTOS MEDICOS HOSPITALARES E COSMÉTICOS LTDA - ME ENDEREÇO: AV C 255 Nº 400 - QD 600 LT 2 - SALA 617,618 E 619 - EDF EL DORADO BUS TOWER 6º ANDAR BAIRRO: SETOR NOVA SUÍÇA CEP: 74280010 - GOIÂNIA/GO CNPJ: 10.947.897/0001-19 PROCESSO: 25351.803879/2016-95 AUTORIZ/MS: PSM93810TW00 (8.13223.3)</p>

Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Dados da Empresa Nacional

Razão Social	CNPJ
INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA - ME	12.889.035/0001-02
Endereço Completo	Telefone
Rua Rubens Derks, nº 105 - Distrito Industrial CEP: 99.700-970 - ERECHIM/RS	(54) 3522-4273
Responsável Técnico	Responsável Legal
ANDRE MIGLIORANSA DA LARA	JHONATAN BONI

Dados do Cadastro

Cadastro Nº	Data do Cadastro	Situação
1.23.281-3	28/01/2013	Ativa
Nº do Processo	Cadastro	
25351.344913/2012-25	1 - Medicamento Especial	

Atividades / Classes

Armazenar

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Expedir

- Medicamento

Certificado de Boas Práticas de Fabricação - CBPF (Vigente)

Empresa Solicitante	Linhas de Certificação Vigentes	Data de Publicação	Vencimento do Certificado
---------------------	---------------------------------	--------------------	---------------------------

Nenhum registro encontrado

Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem - CBPDA (Vigente)

Empresa Solicitante	Linhas de Certificação Vigentes	Data de Publicação	Vencimento do Certificado
---------------------	---------------------------------	--------------------	---------------------------

Nenhum registro encontrado



Art. 1º. Conceder Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução, de acordo com a Portaria nº. 344 de 12 de maio de 1998 e suas atualizações, observando-se as proibições e restrições estabelecidas.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA MOUTINHO

ANEXO

EMPRESA: OLIVEIRA PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA ME
ENDEREÇO: Av. Prefeito Jason Correia, nº 2089
BAIRRO: Rotary Club CEP: 49500000 - ITABAIANA/SE
CNPJ: 18.759.563/0001-12
PROCESSO: 25351.822091/2016-12 AUTORIZ/MS: 1.15188.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: NALDO TRANSPORTES E LOGISTICA LTDA - EPP
ENDEREÇO: AVENIDA JOÃO XXIII Nº 3915
BAIRRO: JARDIM SÃO PEDRO CEP: 08830000 - MOGI DAS CRUZES/SP
CNPJ: 14.046.339/0001-33
PROCESSO: 25351.887740/2016-19 AUTORIZ/MS: 1.15203.0
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO
EMPRESA: medfarm distribuidora de medicamentos ltda - me
ENDEREÇO: av. doutor lamartine pinto de avelar, 3794 - quadra 01 lote 02
BAIRRO: setor aeroporto CEP: 75705545 - CATALÃO/GO
CNPJ: 07.518.802/0002-18
PROCESSO: 25351.881726/2016-30 AUTORIZ/MS: 1.15193.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: CIEMED LTDA
ENDEREÇO: RUA MOACYR TAVARES LOPES Nº 415
BAIRRO: PINHEIRO CEP: 57057550 - MACEIÓ/AL
CNPJ: 03.246.335/0001-82
PROCESSO: 25351.882365/2016-47 AUTORIZ/MS: 1.15197.0
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: AMB TRANSPORTES LTDA
ENDEREÇO: RUA Nina Barcelo nº96
BAIRRO: Nossa Senhora de Fátima CEP: 45604095 - ITABUNA/BA
CNPJ: 08.508.567/0003-47
PROCESSO: 25351.831603/2016-54 AUTORIZ/MS: 1.15207.4
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO
EMPRESA: LUGMED COMERCIO DE PRODUTOS CIRURGICOS LABORATORIAIS E FARMACEUTICOS LTDA
ENDEREÇO: RUA DOUTOR ORLANDO TEIXEIRA, Nº 167, SA-LA 01.
BAIRRO: CENTRO CEP: 48410000 - CÍCERO DANTAS/BA
CNPJ: 13.468.187/0001-02
PROCESSO: 25351.816930/2016-72 AUTORIZ/MS: 1.15194.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: FEDEX BRASIL LOGÍSTICA E TRANSPORTE S.A.
ENDEREÇO: AV JURACY MAGALHÃES Nº 1.117
BAIRRO: JARDIM GUANAMBARA CEP: 45023490 - VITÓRIA DA CONQUISTA/BA
CNPJ: 10.970.887/0022-29
PROCESSO: 25351.888611/2016-79 AUTORIZ/MS: 1.15201.2
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO
EMPRESA: CLASSIS LOGISTICA LTDA
ENDEREÇO: RUA VEREADOR SERAPHIM GULART, 83
BAIRRO: PARQUE ÁGUA VIVA CEP: 91130470 - ALVORADA/RS
CNPJ: 03.722.324/0001-21
PROCESSO: 25351.876039/2016-83 AUTORIZ/MS: 1.15192.1
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO
EMPRESA: METHABIO FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA
ENDEREÇO: SIBS QUADRA 01, CONJUNTO B, LOTE 16
BAIRRO: NÚCLEO BANDEIRANTE CEP: 71736107 - BRASÍLIA/DF
CNPJ: 08.766.992/0001-74
PROCESSO: 25351.871176/2016-85 AUTORIZ/MS: 1.15189.2
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: TRANSPORTADORA PADRE DONIZETTI
ENDEREÇO: RUA ALTINO ARANTES, Nº930
BAIRRO: JARDIM DAS BANDEIRAS CEP: 13051024 - CAMPINAS/SP
CNPJ: 49.601.610/0001-30

PROCESSO: 25351.891653/2016-93 AUTORIZ/MS: 1.15210.3
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

RESOLUÇÃO - RE Nº 551, DE 4 DE MARÇO DE 2016

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação de 9 de maio de 2014, da Presidenta da República, publicado no DOU de 12 de maio de 2014, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 46, de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto no inciso III do art. 151 e no inciso I, § 1º do art. 54 do Regimento Interno da ANVISA, aprovados nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 61 de 03 de fevereiro de 2016, publicada no DOU de 05 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º. Alterar Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA MOUTINHO

ANEXO

EMPRESA: BIONORICA DO BRASIL DISTRIBUICAO E IMPORTACAO LTDA
ENDEREÇO: RUA MOTA PAES Nº 471
BAIRRO: VILA IPOJUCA CEP: 05054000 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 19.585.186/0001-16
PROCESSO: 25351.824090/2014-02 AUTORIZ/MS: 1.12345.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
IMPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EMPRESA: OM BOAT LOCAÇÃO DE EMBARCACOES LTDA
ENDEREÇO: rua alvaro maia n 2166 sala 5
BAIRRO: adrianoopolis CEP: 69057035 - MANAUS/AM
CNPJ: 17.026.052/0001-30
PROCESSO: 25351.813533/2016-10 AUTORIZ/MS: 1.15069.8
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EMPRESA: HALEX ISTAR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA SA
ENDEREÇO: RODOVIA BR 153, KM 03
BAIRRO: CHÁCARA RETIRO CEP: 74675090 - GOIANIA/GO
CNPJ: 01.571.702/0001-98
PROCESSO: 25351.108503/2009-16 AUTORIZ/MS: 1.22260.4
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EMPALAR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
FABRICAR: MEDICAMENTO
IMPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA - ME
ENDEREÇO: Rua Rubens Derks, nº 105
BAIRRO: Distrito Industrial CEP: 99700970 - ERECHIM/RS
CNPJ: 12.889.035/0001-02
PROCESSO: 25351.344913/2012-25 AUTORIZ/MS: 1.23281.3
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: LEVIALE INDUSTRIA DE INSUMOS FARMACÊUTICOS LTDA
ENDEREÇO: VP. ID. QUADRA 02, MÓDULO 03 E 04, S/N
BAIRRO: DAIA CEP: 75136000 - ANAPOLIS/GO
CNPJ: 02.769.512/0001-42
PROCESSO: 25351.755058/2015-60 AUTORIZ/MS: 1.14943.0
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
IMPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS
EMPRESA: JETLOG LOGÍSTICA LTDA - ME
ENDEREÇO: AV. SÃO JOÃO Nº 765 QD L, LOTE 18
BAIRRO: PARQUE SÃO JOÃO CEP: 75126205 - ANAPOLIS/GO
CNPJ: 12.723.621/0001-82
PROCESSO: 25351.442363/2014-71 AUTORIZ/MS: 1.11043.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO
EMPRESA: OPHTALMED DISTRIBUIDORA LTDA
ENDEREÇO: RUA JARY, 89 - Sls 412 E 413
BAIRRO: PASSO DA AREIA CEP: 91350170 - PORTO ALEGRE/RS
CNPJ: 05.795.285/0001-18
PROCESSO: 25351.348681/2012-75 AUTORIZ/MS: 1.23158.0
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: EB PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
ENDEREÇO: RUA C-17 Nº 324 QD. 167 LT 19
BAIRRO: SETOR SUDOESTE CEP: 74303280 - GOIANIA/GO
CNPJ: 10.940.830/0001-52
PROCESSO: 25351.078120/2010-98 AUTORIZ/MS: 1.22520.2
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

RESOLUÇÃO - RE Nº 552, DE 4 DE MARÇO DE 2016

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação de 9 de maio de 2014, da Presidenta da República, publicado no DOU de 12 de maio de 2014, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 46, de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto no inciso III do art. 151 e no inciso I, § 1º do art. 54 do Regimento Interno da ANVISA, aprovados nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 61 de 03 de fevereiro de 2016, publicada no DOU de 05 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º. Indeferir o Pedido de Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA MOUTINHO

ANEXO

EMPRESA: INSTITUTO BIOQUIMICO INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LIMITADA
ENDEREÇO: RUA ISALTINO SILVEIRA, Nº 768 GALPÃO 7 PARTE
BAIRRO: CANTAGALO CEP: 25804250 - TRÊS RIOS/RJ
CNPJ: 39.258.401/0011-77
PROCESSO: 25351.875078/2016-24
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
O documento emitido pela autoridade sanitária local competente apreendido foi emitido há mais de 12 (doze) meses, contrariando o artigo 17º, da RDC nº 16/2014.
EMPRESA: DROGARIA SÃO PAULO S/A
ENDEREÇO: AVENIDA PAPAIZ, Nº 92
BAIRRO: B. CAMPANARIO CEP: 09931610 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 61.412.110/0073-20
PROCESSO: 25351.035253/2014-26
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 0315654/15-1, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. E de responsabilidade do interessado a verificação quanto à existência de exigências, conforme estabelecem os artigos 4º e 5º da RDC 204/2005.

RESOLUÇÃO - RE Nº 553, DE 4 DE MARÇO DE 2016

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação de 9 de maio de 2014, da Presidenta da República, publicado no DOU de 12 de maio de 2014, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 46, de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto no inciso III do art. 151 e no inciso I, § 1º do art. 54 do Regimento Interno da ANVISA, aprovados nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 61 de 03 de fevereiro de 2016, publicada no DOU de 05 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º. Conceder Autorização de Funcionamento para Empresas constantes no anexo desta Resolução.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA MOUTINHO

ANEXO

EMPRESA: KFG COMERCIO DE PRODUTOS ALIMENTICIOS LTDA
ENDEREÇO: RUA ADA RAMPINELLI HEERDT, N 40
BAIRRO: SAO JOAO CEP: 88708457 - TUBARÃO/SC
CNPJ: 10.646.998/0001-50
PROCESSO: 25351.891591/2016-04 AUTORIZ/MS: 2.08562.0
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EMPRESA: GABRIEL SOUZA DE MEDEIROS-ME
ENDEREÇO: RUA TENENTE FERREIRA, 1187
BAIRRO: CENTRO CEP: 14960000 - NOVO HORIZONTE/SP
CNPJ: 21.752.748/0001-10
PROCESSO: 25351.894776/2016-11 AUTORIZ/MS: 2.08563.3
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EMPALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

PREFEITURA DE ERECHIM

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE
VIGILÂNCIA SANITÁRIA E AMBIENTAL EM SAÚDE
AV. SANTO DAL BOSCO, 160 – FONE: 3522 3955

ALVARÁ SANITÁRIO**VALIDADE: 31/12/2019**

RAZÃO SOCIAL:

63356 - 1 - INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

CPF/CNPJ:

12.889.035/0001-02

ENDEREÇO:

RUA RUBENS DERKS, 105 LOTEAMENTO - INDUSTRIAL

ATIVIDADES LIBERADAS:

DISTRIBUIDORA DE CORRELATOS (PRODUTOS PARA A SAÚDE)

DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS

Liberada para armazenar, distribuir e expedir medicamentos, medicamentos da Portaria MS 344-98 e produtos para a saúde.

Erechim, 11 de Dezembro de 2018.



 Aldo Diligenti

Diretor da Vigilância em Saúde

IMPRIMIR E MANTER EM LOCAL VISÍVEL

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS – Código CNJ 06.870-0
Avenida Euzébio de Moraes, 1148 - Bairro São Lourenço - Jurema - Fone: (51) 3541-5514 - Fax: (51) 3541-5514

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 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: 40371212181034470157-1; Data: 12/12/2018 10:36:27

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHW24180-3M1 V:
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

BeL Váber de Miranda Cavalcanti
Tribunal

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

013472
cg

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 Nº 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 **12/12/2018 10:38:11 (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: 1132278

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **12/12/2019 10:36:28 (hora local)**.

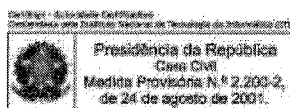
¹**Código de Autenticação Digital:** 40371212181034470157-1

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 Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b7f566e09fc5b9d4869254b36eb583f880d1493b1cd36897ae0cf820f78b1c1e5d360a502598a4b64b936683b44a5523a61ad8e2df53151936a1ea544f3680664



Presidência da República
Casa Civil
Medida Provisória Nº 2.200-2,
de 24 de agosto de 2001.



[Assinatura]

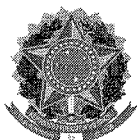
[Assinatura]

[Assinatura]

[Assinatura]

[Assinatura]

12/12/2018 11:40



CERTIDÃO DE REGULARIDADE

013473
cg

J9

CRF-RS
CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO RS

Conselho Regional de Farmácia do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, 14 de fevereiro de 2018.
Validade: 31/03/2019

Verifique utilizando um leitor de QR Code
<https://farmasis.com.br/cr/rs/2018/21643.pdf>



Estabelecimento

Insc. CRF-RS Nro:	21643	Hor. Func. Semana:	Seg: 07:42-12:00;13:30-18:00 Ter: 07:42-12:00;13:30-18:00 Qua: 07:42-12:00;13:30-18:00 Qui: 07:42-12:00;13:30-18:00 Sex: 07:42-12:00;13:30-18:00
Razão Social:	Inovamed Comercio De Medicamentos Ltda	Hor. Func. Sábado:	;
CNPJ:	12.889.035/0001-02	Hor. Func. Domingo:	;
Endereço:	R Rubens Derks, 105 - LOT. RUBENS DER	Tipo Estabelecimento:	Distribuidora de medicamentos e outros produtos Outros
Bairro:	Bairro Industrial		
Cidade/CEP:	Erechim/99700000		

Diretor(a)/Responsável Técnico(a)

Andre Miglioranza Da Lara (Insc: 1 - - 9603) | 509466

» Seg:07:42-12:00;13:30-18:00 || Ter:07:42-12:00;13:30-18:00 || Qua:07:42-12:00;13:30-18:00 || Qui:07:42-12:00;13:30-18:00 || Sex:07:42-12:00;13:30-18:00
|| Sab: || Dom:

Maria Letícia Raupp dos Santos
Diretor(a) do CRF-RS

Observacao: DISTRIBUIDORA DE COSMÉTICOS, PRODUTOS PARA SAÚDE E PRODUTOS ODONTOLÓGICOS.

ESTA CERTIDÃO DEVE SER AFIXADA EM UM LUGAR BEM VISÍVEL AO PÚBLICO - Certificamos que o estabelecimento a que se refere esta Certidão de Regularidade está inscrito neste Conselho Regional de Farmácia, atendendo o que dispõem os artigos 22, parágrafo único e 24, da Lei nº 3.820/60 e do Título IX da Lei nº 6.360/76. Tratando-se de Farmácia e Drogeria, certificamos que está regularizada em sua atividade durante os horários estabelecidos pelos Farmacêuticos.

Rua São Nicolau, 1070 - Santa Maria Goretti - Porto Alegre/RS - 91030-230 Tel/Fax: (51)



013474
cg

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 Nº 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 **15/02/2018 12:57:23 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevedo 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 Azevedo 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: 912569

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **15/02/2019 11:20:12 (hora local)**.

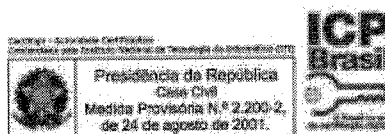
¹**Código de Autenticação Digital:** 40371502181113150156-1

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 Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b98edb7f11b401952ef5fb7f986efecb330a8c70ae58548582a3b76034cdd8f5fd360a502598a4b64b936683b44a5523a6f03534f2b544c4528b0f6e32fdffa6f



[Assinatura]

[Assinatura]

[Assinatura]

[Assinatura]

[Assinatura]

013475
09

20

CONISA

Consórcio Intermunicipal de Saúde CNPJ: 01.987.787/0001-90 Inscrição Estadual 082/0019305 Rua Oliveira Lima, 350, CENTRO CEP 99.600-000 Fone: (54) 362-1547 NONOAI-RS www.conisa.rs.gov.br

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

O CONSÓRCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE-CONISA inscrita no CNPJ sob o nº01.987.787.0001-90, sediada na Rua OLIVEIRA LIMA, ATESTA para os devidos fins que a empresa Inovamed Comércio de Medicamentos LTDA, inscrita no CNPJ nº 12.889.035/0001-02, sediada na Rua Rubens Derks, nº 105, Bairro Industrial, Erechim-RS, é nossa fornecedora de medicamentos, tendo atendido nossos pedidos com entregas de boa qualidade, cumprindo, portanto, rigorosamente com todas as suas obrigações contratuais.

Segue abaixo relação dos itens fornecidos:

PRODUTO / DESCRIÇÃO	UNIDADE	QUANTIDADE
Castanha da Índia (Venobel) 100 Mg C/60 Cp	Comprimido	4.140,00
Dexclorfeniramina (Hystin) 2 Mg C/500 Cp	Comprimido	61.500,00
Ginkgo Biloba (Ginkomed) 80 Mg C/30 Cp	Comprimido	9.360,00
Azitromicina Di - Hidratada 500 Mg C/300 Cp	Comprimido	51.900,00
Benzilpen Benz(Bepeben)1.200.000 Ui Im Pó P/Inj	Ampola	2.100,00
Dipirona Sódica 500 Mg C/500 Cp	Comprimido	191.500,00
Fluoxetina 20 Mg C/70 Cap (C1)	Cápsula	351.960,00
Metoclopramida 4 Mg/ml Fr 10 MI C/96 Fr	Frasco	3.072,00
Mononitrato de Isossorbida 40 Mg C/20 Cp	Comprimido	2.100,00
Paracetamol + Codeína 500/30 Mg C/96 Cp (A2)	Comprimido	40.608,00
Tartarato de Metoprolol 100 Mg C/500 Cp	Comprimido	110.000,00
Topiramato 50 Mg C/60 Cp (C1)	Comprimido	8.580,00
Água P/inj 10 MI	Ampola	2.000,00
Citalopram 20 Mg C/240 Cp (C1)	Comprimido	123.150,00
Glimepirida 2 Mg C/450 Cp	Comprimido	18.000,00
Hidroclorotiazida 25 Mg C/500 Cp	Comprimido	99.500,00
Paroxetina 20 Mg C/30 Cp (C1)	Comprimido	153.670,00
Sertralina 50 Mg C/490 Cp (C1)	Comprimido	110.400,00
Lidocaína (Labcaína) Geleia 20 Mg/g 30 G C/100 Bis	Bisnaga	200,00
Acebrofilina Ped 25 Mg/5 MI 120 MI C/50 Fr	Frasco	750,00
Amilorida + Hidroclorotiazida 2,5/25 Mg C/30 Cp	Comprimido	5.820,00
Amilorida + Hidroclorotiazida 2,5/25 Mg C/30 Cp	Comprimido	40,00
Escitalopram 10 Mg C/30 Cp (C1)	Comprimido	31.470,00
Levofloxacin 500 Mg C/7 Cp	Comprimido	16.828,00
	Comprimido	15.420,00

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAS
 E TABELIONATO DE NOTAS - Código CUI RJ 070-0
 Av. Francisco de Sá, 114 - Bairro São Gabriel - CEP 99000-000 - Fone: (54) 324.3434 - Fax: (54) 324.3431

Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º Inc. Vº do Art. 41 e 52 da Lei Federal 6.635/1994 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 verdadeiro. Dou fé.

Cod. Autenticação: 40371904181056510872-1; Data: 19/04/2018 10:57:52

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGU52833-KXYQ
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

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

(Handwritten signatures and initials)

013476
cg

CONISA

Consórcio Intermunicipal de Saúde CNPJ: 01.987.787/0001-90 Inscrição
 Estadual 082/0019305 Rua Oliveira Lima, 350, CENTRO CEP 99.600-000 Fone-
 (54) 362-1547 NONOAI-RS www.conisa.rs.gov.br

Dimenidri+Clor de Pirodox(Nausilon B6) 25/5Mg/ml Fr20MI	Frasco	876,00
Genfibrozila 600 Mg C/24 Cp	Comprimido	1.632,00
Azitromicina (Azitrophar)200 Mg/5MI Pó 15 MI C/50Fr	Frasco	350,00
Diltiazem (Cordil) 60 Mg C/50 Cp	Comprimido	6.000,00
Hydrocortisona (Ariscorten) 100 Mg Pó/inj Iv/im C/50 F/a	Ampola	250,00
Diclofenaco Potássico (Probenxil) 50 Mg C/500 Cp	Comprimido	38.000,00
Saccharomyces Boulardii (Florent) 200 Mg C/4 Env	Sachê	1.504,00
Montelucaste de Sódio 10 Mg C/30 Cp	Comprimido	1.980,00
Diazepam 10 Mg Im/iv Inj 2 MI (B1) C/100 Amp	Ampola	400,00
Enalapril (Enalamed) 5 Mg C/500 Cp	Comprimido	52.500,00
Tansulosina (Tasulit) 0,4 Mg C/30 Cáps	Cápsula	1.110,00
Gentamicina 40 Mg/ml Im/iv Inj 1 MI C/100 Amp	Ampola	100,00
Enan Noretisterona + Estradiol(Noregyna) 50+5Mg/ml C/1MI	Ampola	50,00
Clor de Metformina 500 MG C/400 CP CP	Comprimido	14.220,00
Noregyna 50+5 MG/ML IM 1 ML C/1 AMP	Ampola	180,00
Quetiapina 300 MG C/30 CP	Comprimido	12.810,00
Divalprosto de Sódio 250 MG C/20 CP	Comprimido	100,00
Divalprosto de Sódio 500 MG C/20 CP	Comprimido	1.000,00
Zymarok 30 MG C/30 CP (C1)	Comprimido	1.090,00
Zilepam 0,5 MG C/480 CP	Comprimido	2.400,00

Declaramos ainda, que a referida empresa efetuou fornecimento de forma satisfatória, cumprindo com o pactuado, inclusive em relação a prazos, descrições e demais condições, inexistindo fatos que desabonem sua conduta e responsabilidade as obrigações assumidas.

Por ser expressão de verdade, firmamos o presente.

Nonoai/RS, 18 de Abril, 2018.

Juliana S. Winckler
 Coordenadora Geral
 CPF 739.888.600-87

Juliana S. Winckler



NONOAI TABELIONATO
 Rua Rocha Lotres, 801 - Centro - Nonoai - RS - CEP 99600-000 - Fone/Fax: (54) 362-1547
 Reconheço AUTENTICA a firma de Juliana Simesarenko Winckler Dou fe
 EM TESTEMUNHO DA VERDADE
 Nonoai, quarta-feira, 18 de abril de 2018
 Oneides Feliciano dos Santos - Substituto do Tabelião
 Emai: R\$ 6,80 + Selo digital: R\$ 1,40 - 0383.01.1800002.04115

013477
cg

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* 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 Nº 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 **19/04/2018 11:01:31 (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: 963995

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **19/04/2019 10:57:53 (hora local)**.

1Código de Autenticação Digital: 40371904181056510872-1 a 40371904181056510872-2

2Legislações 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 Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05bd77c6194ea2550a758c6a6014471980446baa3b56cceb6d2a65a6798857696fd360a502598a4b64b936683b44a5523a362a66921fbfa53ac887643c13c6ce86



[Assinatura]

[Assinatura]

[Assinatura]

[Assinatura]

[Assinatura]

013478
cg



PREFEITURA MUNICIPAL DE ERECHIM
SECRETARIA DA ADMINISTRAÇÃO
Divisão de Licitações
Av. Farrapos, 509 - Erechim - RS - 99700-000
Fone: 54 3522-4443



ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Declaramos, a pedido da parte interessada, que a empresa **INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**, CNPJ 12.889.035/0001-02, estabelecida na Rua Rubens Derks, 105, Distrito Industrial, na cidade de Erechim-RS, está inscrita no Registro Cadastral de Fornecedores desta Prefeitura sob n°. 14198, tendo apresentado documentos que comprovam sua Personalidade Jurídica, Qualificação Técnica e Regularidade Fiscal, de acordo com o que dispõe a Lei Federal n°. 8.666, de 21.06.93. Declaramos ainda, que a mesma já forneceu produtos do seu ramo de atividade a este Município, cumprindo com os prazos e demais exigências, não sendo de nosso conhecimento nenhum fato que venha em desabono da mesma, até a presente data.

Erechim, 02 de janeiro de 2018.



Letícia Silva de Oliveira
Diretora de Compras e Licitações

Cartório PONCIO 1º Tabelionato de Notas Av. Presidente Vargas, 274 | Centro
Bel, Daniela Mara Poncio | Tabellã Erechim | RS | Fone: (54) 3015-1221
primeirtabelionato@erechim.com.br

Reconheço por SEMELHANÇA com as existentes nos arquivos deste Tabelionato, a firma de **Letícia Silva de Oliveira** - indicada com a seta, a pedido da parte interessada. 32177-4239844

EM TESTEMUNHO DA VERDADE.
Erechim, 31 de janeiro de 2018

Emol: R\$ 4,80 + Selo digital: R\$ 1,40 = R\$ 6,00 Selo: 0182.01.1700001.01656

Alexandra Karin Fantin
Escritor Autorizada

VÁLIDO SOMENTE SEM EMENDAS OU RASURAS

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.878-0

Autenticação Digital

De acordo com as artigos 1º, 3º e 7º inc. V, P, R) e 52 da Lei Federal 8.933/1994 e Art. 5º Inc. XII da Lei Estadual 8.724/2008 autentico a presente Integridade digitalizada, reprodutível fiel do documento autenticado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé

Cód. Autenticação: 40373101181643320625-1; Data: 31/01/2018 16:44:12

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: ACK67520-UTGD
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valter de Miranda Cavalcanti
Titular

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

013479
cg

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 Nº 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 **01/02/2018 07:40:30 (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: 903077

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **31/01/2019 16:44:28 (hora local)**.

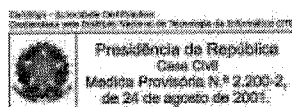
¹**Código de Autenticação Digital:** 40373101181643320625-1

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 Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b600ba6d0eab7e57ca0a888933375bd5bf8886e120b8c368f588fd81cb529426ed360a502598a4b64b936683b44a5523aa94c135073a8c10c7dd8637267b7f478



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



PREFEITURA MUNICIPAL DE NOVO HAM
Secretaria Municipal de Saúde



ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

A Prefeitura Municipal de Novo Hamburgo, inscrita no CNPJ sob o nº 88.254.875/0001-60, sediada na Rua Guia Lopes, 4201, **ATESTA** para os devidos fins que a empresa **Inovamed Comércio de Medicamentos LTDA**, inscrita no CNPJ nº 12.889.035/0001-02, sediada na Rua Rubens Derks, nº 105, Bairro Industrial, Erechim-RS, é nossa fornecedora de medicamentos, tendo atendido nossos pedidos com entregas de boa qualidade, cumprindo, portanto, rigorosamente com todas as suas obrigações contratuais.

Pregão Eletrônico N° 31/2016

Registro de Preços N° 27/2016

N° Empenhos: 354858, 362967, 368852, 373653

Medicamento: Cloridrato de Amiodarona 200 Mg Cp, Quantidade: 100.000,00

Pregão Eletrônico N° 81/2016

Registro de Preços N° 55/2016

N° Empenhos: 364853, 368840, 378400, 381974, 391043, 395043

Medicamento: Levotiroxina Sódica 100 Mcg Cp, Quantidade: 235.000,00

Pregão Eletrônico N° 109/2016

Registro de Preços N° 68/2016

N° Empenhos: 364460, 368751, 373607

Medicamento: Clonazepam 2 Mg Cp, Quantidade: 565.000,00

Pregão Eletrônico N° 126/2016

Registro de Preços N° 81/2016

N° Empenhos: 367710, 368750, 373608, 384031, 390802, 391194, 396019, 396421

Medicamento: Azitromicina 500 Mg Cp, Quantidade: 120.000,00

Medicamento: Clonazepam 0,5 Mg Cp, Quantidade: 420.000,00



PREFEITURA MUNICIPAL DE NOVO HAMB
Secretaria Municipal de Saúde



Pregão Eletrônico N° 149/2016

Registro de Preços N° 99/2016

N° Empenhos: 371199, 373636, 375629, 380745, 381979, 385872, 388041,
390804, 391052, 393153, 396729

Medicamento: Mononitrato de Isossorbida 20 Mg Cp, Quantidade: 356.700,00

Medicamento: Succinato de Hidrocortisona 100 Mg Pó/inj IV/IM, Quant. 800

Medicamento: Levotiroxina Sodica 25 Mcg Cp, Quantidade: 393.400,00

Pregão Eletrônico N° 073/2017

Registro de Preços N° 59/2017

N° Empenhos: 391308, 395010, 396708

Medicamento: Aciclovir 200 Mg Quantidade: 10.000

Medicamento: Albendazol 40 Mg/MI 10 MI Fr, Quantidade: 2.100,00

Medicamento: Atenolol 50 Mg Cp, Quantidade: 170.000,00

Medicamento: Azitromicina 40 Mg/MI 15 MI Fr, Quantidade: 540

Declaramos ainda, que a referida empresa efetuou fornecimento de forma satisfatória, cumprindo com o pactuado, inclusive em relação a prazos, descrições e demais condições, inexistindo fatos que desabonem sua conduta e responsabilidade as obrigações assumidas.

Por ser expressão de verdade, firmamos o presente.

Novo Hamburgo/RS, 17 de Janeiro, 2018.

José Nilson Alves do Amaral
Matricula: 8338-0
Almoarifado SMS - NH

Assinatura do responsável
carimbo

013482
cg

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. Eptácio 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 Nº 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 **17/01/2018 16:15:06 (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: 891728

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **17/01/2019 15:43:53 (hora local)**.

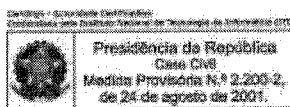
¹**Código de Autenticação Digital:** 40371701181530230309-1 a 40371701181530230309-2

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 Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b5bba83a5a3d73a92cc1f70e14f2357b191dcf6b071a8a999ee7be2fce816a0c9d360a502598a4b64b936683b44a5523a52252b707eb294d9d1ad804854d9529e



[Assinatura]

[Assinatura]

[Assinatura]

[Assinatura]

[Assinatura]



INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA
Rua Rubens Derks, nº 105 – Distrito Industrial
Erechim, RS, CEP 99706-300
CNPJ 12.889.035/0001-02
Fone-Fax: 54 3522-4273
inovamed@inovamed-rs.com.br

013483
cg 21

**AO Consorcio Intermunicipal de Saude - CONIMS - PR
REFERENTE AO PREGÃO ELETRÔNICO Nº 33/2018**

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

DECLARAÇÃO DE ESPECIFICAÇÃO DE EMBALAGEM

A empresa **INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA**, inscrita no CNPJ sob o nº 12.889.035/0001-02, sediada na Rua Rubens Derks, 105 - Lot. Rubens Derks, - Bairro Industrial, Erechim/RS vem por meio deste informar a(s) embalagem(ns) a ser(em) entregue(s) do(s) produto(s) listado(s) abaixo, durante a vigência da ata de registro de preços do referido pregão:

LOTE	PRODUTO	EMBALAGEM PRIMÁRIA	EMBALAGEM SECUNDÁRIA
002	Acebrofilina 50 Mg/5 Ml Adulto	Frasco C/120 Ml Caixa C/50 Frascos + Copo Dosador	Frasco C/120 Ml Caixa C/50 Frascos + Copo Dosador
014	Aciclovir 200 Mg	2 Blisters C/15 Cp	Caixa C/30 Cp
035	Água P/Injeção IV/IM	Caixa C/200 Amp 20 Ml	Caixa C/200 Amp 20 Ml
056	Amioron 200 Mg	50 Blister C/10 Cp	Caixa C/500 Cp Sulcados
067	Kavium 15 Mg	3 Blisters C/10 Cp	Caixa C/30 Cp
073	Atorvastatina Cálcica 10 Mg	06 Blisters C/15 Cp	Caixa C/90 Cp
074	Atorvastatina Calcica 20 Mg	6 Blisters C/15 cp	Caixa C/90 Cp
080	Azitromicina Di - Hidratada 500 Mg	100 Blister C/3 Cp	Caixa C/300 Cp Revestidos
087	Penkaron 400.000 UI Pó/Inj IM	Caixa C/100 F/A	Caixa C/100 F/A
101	Fungicort 20/0,64 Mg/G Creme 30 G	Caixa C/1 Bisnaga	Caixa C/1 Bisnaga
104	Bimatoprost 0,3 Mg/Ml Sol. Oftalmica	C/3 ML C/1 Frasco	C/3 ML C/1 Frasco
116	Escopolamina + Dipirona 4/500 Mg/Ml 5 Ml	Caixa C/100 Amp	Caixa C/100 Amp
121	Escopolamina 20 Mg/Ml IM/IV/SC	Caixa C/100 Amp 1 Ml	Caixa C/100 Amp 1 Ml
157	Acu Fresh 5 Mg/Ml Sol. Oftalmica	C/10 ML C/1 Frasco	C/10 ML C/1 Frasco

Caroline Racoski
RG 7120814401
CPF 035 737 120-88

176	Cetoconazol 20 Mg/Ml	Caixa C/80 Frascos 100 Ml	Caixa C/80 Frascos 100 Ml
197	Ciprofibrato 100 Mg	25 Blisters C/20 Cp	Caixa C/500 Cp
199	Ciprixin Dexa 0,35/0,1 % Sol. Oftalmica	C/5 ML C/1 Frasco	C/5 ML C/1 Frasco
205	Citrato de Fentanila 0,05 Mg/Ml Sol/Inj IM/IV	Caixa C/50 Amp 10 Ml	Caixa C/50 Amp 10 Ml
260	Cloridrato de Tansulosina 0,4 Mg	2 Blisters C/10 Cp	Caixa C/20 Cap Lib. Prolongada
290	Pediderm 20 Mg	Caixa C/1 Frasco 100 Ml Shampoo	Caixa C/1 Frasco 100 Ml Shampoo
300	Maxiview 1/3,5 Mg/Ml + 6000 UI/Ml Sol Oft	Caixa C/1 Frasco C/5 Ml	Caixa C/1 Frasco C/5 Ml
310	Hystin 2 Mg	50 Blister C/10 Cp	Caixa C/500 Cp
312	Dexprotenol 50 Mg/G Pom Derm 30 G	Caixa C/1 Bisnagas	Caixa C/1 Bisnagas
318	Santiazepam 5 Mg	100 Blisters C/10 Cp	Caixa C/ 1.000 Cp Sulcados
321	Poltax 50 Mg	25 Blister C/20 Cp	Caixa C/500 Cp Revestidos
333	Nausilon B6 25/5 Mg 20 Ml	Caixa C/ 1 Fr	Caixa C/ 1 Fr
335	Variflux 450/50 Mg	Caixa C/500 Cp	Caixa C/500 Cp
345	Divalproato de Sodio 250 Mg	Caixa C/20 Cp Rev. Enterico	Caixa C/20 Cp Rev. Enterico
346	Divalproato de Sodio 500 Mg	Caixa C/20 Cp	Caixa C/20 Cp
349	Dobutariston 12,5 Mg/Ml Sol/Inj IV	Caixa C/20 Amp 20 ml	Caixa C/20 Amp 20 ml
355	Mesilato de Doxazosina 4 Mg	Frasco C/30 Cp Sulcados	Frasco C/30 Cp Sulcados
364	Maleato de Enalapril 20 Mg	25 Blister C/20 Cp	Caixa C/500 Cp Sulcados
365	Maleato de Enalapril 5 Mg	25 Blister C/20 Cp	C/500 Cp Sulcados
373	Espironolactona 100 Mg	25 Blisters C/20 Cp	Caixa C/500 Cp
388	Ferane 35 2/0,035 Mg	Caixa C/21 Cp	Caixa C/21 Cp
402	Bromidrato de Fenoterol 5 Mg/Ml	Caixa C/200 Frascos 20 Ml	Caixa C/200 Frascos 20 Ml
407	Finasterida 5 Mg	2 Blister C/15 Cp	Caixa C/30 Cp
408	Eskavit 10 Mg/Ml Sol/Inj IM/SC	Caixa C/50 Amp 1 Ml	Caixa C/50 Amp 1 Ml
436	Sulfato de Gentamicina 40 Mg/Ml Sol/Inj IM/IV	Caixa C/100 Amp 1 Ml	Caixa C/100 Amp 1 Ml
445	Glicose 50% IV	Caixa C/200 Amp 10 Ml	Caixa C/200 Amp 10 Ml
446	Glimepirida 2 Mg	15 Blister C/30 Cp	Caixa C/450 Cp Sulcados
471	Ibuvix 300 Mg	50 Blisters C/10 Cp	Caixa C/500 Cp

013485

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

484	Mononitrato de Isossorbida 20 Mg	10 Blister C/10 Cp Revestidos	Caixa C/100 Cp
487	Traxonol 100 Mg	50 Blister C/5 Cp	Caixa C/250 Cap
526	Loratamed 10 Mg	30 Blister C/12 Cp	Caixa C/360 Cp Sulcados
544	Artritec 15 Mg	50 Blister C/10 Cp	Caixa C/500 Cp
555	Novosil 10 Mg	25 Blister C/20 Cp	Caixa C/500 Cp
556	Cloridrato de Metoclopramida 4 MG/ML	Caixa C/96 Fr 10 ML	Caixa C/96 Fr 10 ML
563	Nidazofarma 0,5%	Caixa C/60 Frascos Ampola Sistema Fechado IV 100 ML	Caixa C/60 Frascos Ampola Sistema Fechado IV 100 ML
576	Uniair 10 Mg	3 Blisters C/10 Cp	Caixa C/30 Cp Revestidos
577	Uniair 5 Mg	3 Blisters C/10 Cp	Caixa C/30 Cp Mastigaveis
586	Nioxil 20 Mg	15 Blisters C/30 Cp	Caixa C/450 Cp
588	Nimesulida 100 Mg	50 Blisters C/12 Cp	Caixa C/600 Cp
606	Dermaex Almotolia Frasco C/100 ML	Caixa/24 Frascos	Caixa/24 Frascos
611	Omeprazol 20 Mg	40 Blister C/14 Caps	Caixa C/560 Cap
629	Paracetamol + Fosfato Codeína 500/30 Mg	16 Blister C/6 Cp	Caixa C/96 Cp
694	Cloridrato de Ranitidina 15 Mg/ML 120 ML + Copo Dosador	Caixa C/70 Frascos	Caixa C/70 Frascos
734	Sulfadiazina de Prata 10 Mg/G Creme Dermatologico	Caixa C/100 Bisnagas C/30 G	Caixa C/100 Bisnagas C/30 G
756	Tartarato de Brimonidina 2 Mg/ml Sol Oftalmica	Frasco C/5 ML	Frasco C/5 ML
775	Topiramato 50 Mg	04 Blister C/15 Cp Revestidos	Caixa C/60 Cp
780	Travoprostá 0,04 Mg/ML Sol Oftalmica	Frasco 2,5 ML	Frasco 2,5 ML
823	Hemitartarato de Norepinefrina 2 Mg/ML Sol/Inj IV	Caixa C/50 Amp 4 ML	Caixa C/50 Amp 4 ML
833	Cisteil 600 Mg	Caixa C/50 Sachês 5 Gr	Caixa C/50 Sachês 5 Gr

Erechim, 21 de Dezembro de 2018.

Caroline C. Racoski
 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



ÍNDICE DOCUMENTOS

013486
eg

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



013487
eg

22



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

À
Consortio Intermunicipal de Saude - CONIMS - PR

Rua Osvaldo Aranha 376 -
PATO BRANCO - PR

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

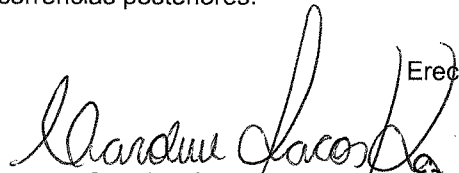
DECLARAÇÃO DE INEXISTÊNCIA DE FATO IMPEDITIVOS DE LICITAR

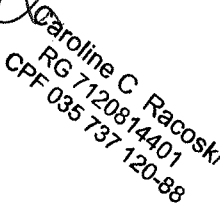
Pregão Eletrônico Nº 33/2018
Data de Abertura dia 09/11/2018 às 09:00

A empresa INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, inscrita no CNPJ sob o nº 12.889.035/0001-02, sediada na Rua Rubens Derks, 105 - Lot. Rubens Derks, - Bairro Industrial, Erechim/RS, por intermédio de seu representante legal, Sr. Caroline C. Racoski, portador da Carteira de Identidade nº 7120814401 SSP/DI RS, CPF nº 035.737.120-88, DECLARA, sob as penas da Lei, a inexistência de fatos impeditivos para licitar ou contratar com a Administração Pública Federal, Estadual e Municipal, inclusive em virtude das disposições da Lei Estadual nº 10.218, de 12.02.99.

Ciente da obrigatoriedade de declarar ocorrências posteriores.

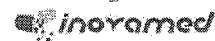
Erechim/RS, 21 de Dezembro de 2018.


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


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

013488

23



INOVAMED COMERCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

CNPJ: 12.889.035/0001-02

RUA RUBENS DERKS 105 - INDUSTRIAL

ERECHIM - RS

CEP: 99706-300

Telefone: 54 3522-4273

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

À

Consortio Intermunicipal de Saude - CONIMS - PR

Rua Osvaldo Aranha 376 -

PATO BRANCO - PR

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

DECLARAÇÃO CUMPRIMENTO AO Art. 7º DA CONSTITUIÇÃO FEDERAL

Pregão Eletrônico Nº 33/2018

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

A empresa INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA, inscrita no CNPJ sob o nº 12.889.035/0001-02, sediada na Rua Rubens Derks, 105 - Lot. Rubens Derks, - Bairro Industrial, Erechim/RS, por intermédio de seu representante legal, Sr Caroline C. Racoski, portador da Carteira de Identidade nº 7120814401 SSP/DI RS, CPF nº 035.737.120-88, DECLARA para fins de participação no Processo licitatório em pauta, sob as penas da Lei para fins do disposto no inciso V do art. 27 da Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993, acrescido pela Lei nº 9.854, de 27 de outubro de 1999, que não emprega menor de dezoito anos em trabalho noturno, perigoso ou insalubre e não emprega menor de dezesseis anos.

Ressalva: emprega menor, a partir de quatorze anos, na condição de aprendiz. SIM (X) OU NÃO ().

Erechim/RS, 21 de Dezembro de 2018.

Caroline C. Racoski

Auxiliar de Licitação

CPF: 035.737.120-88

RG: 7120814401 SSP/DI RS

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

013489
08

24

inovamed

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

À
Consortio Intermunicipal de Saude - CONIMS - PR

Rua Osvaldo Aranha 376 -
PATO BRANCO - PR

DADOS CADASTRAIS DO FORNECEDOR

Pregão Eletrônico Nº 33/2018

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

DADOS BANCÁRIOS:

NOME DO BANCO: Caixa Econômica Federal
Nº DA AGÊNCIA: 3113

CIDADE: Erechim

Nº DA CONTA CORRENTE DA EMPRESA: 764-9

NOME DO BANCO: Banco do Brasil
Nº DA AGÊNCIA: 8108-6

CIDADE: Erechim

Nº DA CONTA CORRENTE DA EMPRESA: 61027-5

Confirmamos, a seguir, os dados da empresa para efeito do eventual CONTRATO:

INOVAMED COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA

CNPJ sob o nº 12.889.035/0001-02

FONE: 54 3522 4273

ENDEREÇO: Rua Rubens Derks, 105 - Lot. Rubens Derks, - Bairro Industrial, Cep 99.706-300, Erechim/RS

INSC/ESTADUAL nº: 039/0157570 – INSC /MUNICIPAL (alvará) nº 37417

CONTATOS:

SETOR	RESPONSÁVEL	EMAIL
Licitação (documentação)	Briani/ Caroline	licitacao02@inovamed-rs.com.br
Faturamento / entregas	Luciano	expedicao@inovamed-rs.com.br
Notificações	Daniela	juridico@inovamed-rs.com.br
Contratos	Cristiane	contratos@inovamed-rs.com.br
ATAS (resultados)	Mayara	licitacao03@inovamed-rs.com.br

Erechim/RS, 21 de Dezembro de 2018.

(Handwritten signatures and initials)

Poderá ocorrer uma baixa maior na pressão com a dose inicial em relação a que ocorrerá durante o tratamento contínuo. Essa queda de pressão poderá se manifestar como desmaio ou tontura e pode ser amenizada se você se deitar. Se ficar preocupado (a), entre em contato com o seu médico.

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?

Avise seu médico imediatamente para que ele possa prestar atendimento de urgência. Os sintomas mais prováveis serão sensação de atordoamento ou tontura em razão de queda repentina ou excessiva da pressão arterial.

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

III- DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0481.0098

Farm. Resp.: Wellerson Wagner Barbeta Silva

CRF-MG 10.107

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: ONEFARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Rua das Perobeiras, nº 1422 - São Paulo - SP

CEP: 05.879-470 - CNPJ : 48.113.906/0001-49

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)

0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br



(Handwritten signatures and initials)

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
16/09/2015	0824127/15-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	16/09/2015	0824127/15-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	16/09/2015	<p>Para quê este medicamento é indicado?</p> <p>Como este medicamento funciona?</p> <p>Quando não devo usar este medicamento?</p> <p>O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>Como devo usar este medicamento?</p> <p>O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?</p> <p>Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> <p>Indicações</p> <p>Resultados de eficácia</p>	VP/VPS	<p>. 5 MG X 500 (EMB HOSP)</p> <p>. 10 MG X 30</p> <p>. 10 MG X 500 (EMB HOSP)</p> <p>. 20 X 30</p> <p>. 20 MG X 500 (EMB HOSP)</p>

013491

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



Modelo de texto de bula
Paciente

ONEFARMA

01/04/2016	1445158/16-1	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	1445158/16-1	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2016	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Características farmacológicas · Contra – indicações · Advertências e precauções · Interações medicamentosas · Cuidados de armazenamento do medicamento · Posologia e modo de usar · Reações adversas · Superdose	VP/VPS	· 5 MG X 500 (EMB HOSP) · 10 MG X 30 · 10 MG X 500 (EMB HOSP) · 20 X 30 · 20 MG X 500 (EMB HOSP)
23/08/2016	---	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10452 GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Alteração dos Dizeres Legais	VP/VPS	· 5 MG X 500 (EMB HOSP) · 10 MG X 30 · 10 MG X 500 (EMB HOSP) · 20 X 30 · 20 MG X 500 (EMB HOSP)

013492

018493



393

Espironolactona

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Comprimido

50mg e 100mg

Handwritten signatures and initials, including a circled 'D', the number '1', and several illegible scribbles.

espironolactona

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:

espironolactona

FORMA FARMACÊUTICA:

Comprimido

APRESENTAÇÕES:

50mg - Caixa contendo 500 comprimidos

100mg – Caixa contendo 500 comprimidos

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

espironolactona50mg.....100mg

Excipientes q.s.p1 comprimido

(sulfato de cálcio diidratado, amido, álcool etílico, povidona, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio).

1. INDICAÇÕES

A espironolactona é indicada para:

- hipertensão essencial;
- distúrbios edematosos, tais como: edema e ascite da insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica;
- edema idiopático;
- terapia auxiliar na hipertensão maligna;
- hipopotassemia quando outras medidas forem consideradas impróprias ou inadequadas;
- profilaxia da hipopotassemia e hipomagnesemia em pacientes tomando diuréticos, ou quando outras medidas forem inadequadas ou impróprias.
- diagnóstico e tratamento do hiperaldosteronismo primário e tratamento pré-operatório de pacientes com hiperaldosteronismo primário.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

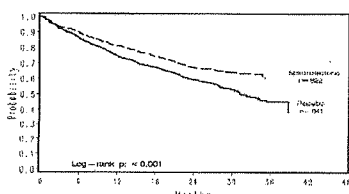
Insuficiência cardíaca grave: O Estudo Randomizado de Avaliação de espironolactona (RALES1) foi um estudo multinacional, duplo-cego em pacientes com fração de ejeção $\leq 35\%$, história de insuficiência cardíaca Classe I.V. da *New York Heart Association* (NYHA) de 6 meses e insuficiência cardíaca de Classe III-I.V. na época da randomização. Todos os pacientes deveriam estar tomando um diurético de alça e, se tolerado, um inibidor da ECA. Pacientes com creatinina $> 2,5\text{mg/dL}$ na linha de base ou um aumento recente de 25% ou com potássio sérico $> 5,0\text{mEq/L}$ na linha de base foram excluídos.






Os pacientes foram randomizados 1:1 para 25mg de espironolactona por via oral uma vez ao dia ou ao placebo correspondente. Consultas de seguimento e avaliações laboratoriais (incluindo potássio sérico e creatinina) foram realizadas a cada quatro semanas durante as primeiras 12 semanas, a seguir a cada 3 meses durante o primeiro ano e depois a cada 6 meses. A dosagem poderia ser retida para hipercalemia grave ou se a creatinina no soro aumentar para $> 4,0\text{mg/dL}$. Os pacientes que eram intolerantes ao regime de dosagem inicial tiveram a sua dose reduzida para um comprimido a cada dia de uma a quatro semanas. Os pacientes tolerantes a um comprimido diário em 8 semanas poderiam ter sua dose aumentada para dois comprimidos diários a critério do investigador.

O RALES envolveu 1663 pacientes em 195 centros em 15 países entre 24 de março de 1995 e 31 de dezembro de 1996. A população do estudo foi principalmente de brancos (87%, com 7% de negros, 2% de asiáticos e 4% de outros), do sexo masculino (73%) e idosos (idade média de 67 anos). A fração de ejeção média foi de 0,26. Setenta por cento eram de classe NYHA III e 29% da classe I.V. A etiologia presumida de insuficiência cardíaca foi isquêmica em 55% e não-isquêmica em 45%. Havia histórico de infarto do miocárdio em 28%, de hipertensão em 24% e diabetes em 22%. A creatinina sérica basal mediana foi de 1,2mg/dL e o *clearance* médio de creatina de base era de 57mL/min. A dose diária média no final do estudo para os pacientes randomizados foi de 26mg de espironolactona.

Medicações concomitantes incluíram um diurético de alça em 100% dos pacientes e uma ACE de inibidor em 97%. Outros medicamentos usados em qualquer momento durante o estudo inclui digoxina (78%), anticoagulantes (58%), ácido acetilsalicílico (43%) e beta-bloqueadores (15%). O desfecho primário do estudo RALES foi o tempo até o evento fatal de todas as causas. O RALES foi concluído antecipadamente, após um acompanhamento médio de 24 meses, por causa do benefício sobre a mortalidade detectado em uma análise intermediária planejada. As curvas de sobrevida por grupo de tratamento são mostradas na Figura 1.

Figura 1. Sobrevida por grupo de tratamento no estudo RALES





 2




A espirolactona reduziu o risco de morte em 30% comparado ao placebo ($p < 0,001$; intervalo de confiança de 95% entre 18% a 40%). A espirolactona reduziu o risco de morte cardíaca, a morte primariamente súbita e a morte por insuficiência cardíaca progressiva em 31% comparado ao placebo ($p < 0,001$; intervalo de confiança de 95%, entre 18% a 42%).

A espirolactona também reduziu o risco de hospitalização por causas cardíacas (definidas como piora da insuficiência cardíaca, angina, arritmias ventriculares ou infarto do miocárdio) em 30% ($p < 0,001$ intervalo de confiança 95%, entre 18% a 41%). Alterações na classe NYHA foram mais favoráveis com a espirolactona: no grupo de espirolactona, a classe NYHA no final do estudo melhorou em 41% dos pacientes e piorou em 38% comparado com melhora em 33% e piora em 48% no grupo placebo ($p < 0,001$).

Os índices de risco de mortalidade para alguns subgrupos são mostrados na Figura 2. O efeito favorável da espirolactona na mortalidade se mostrou semelhante em ambos os sexos e em todos os grupos étnicos, exceto em pacientes abaixo de 55 anos; não havia não brancos em número suficiente no estudo RALES para obter qualquer conclusão sobre efeitos diferenciais por raça. O benefício da espirolactona se mostrou maior em pacientes com níveis de potássio sérico baixos na linha de base e menor em pacientes com frações de ejeção $< 0,2$. Estas análises de subgrupo devem ser interpretadas com cautela.

Figura 2. Índices de risco de mortalidade por todas as causas por subgrupos no RALES

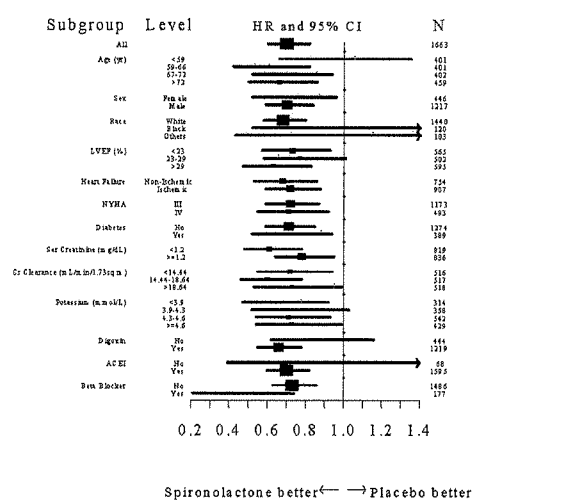


Figura 2: o tamanho de cada caixa é proporcional ao tamanho da amostra e à frequência do evento. LVEF significa fração de ejeção ventricular esquerda, Cr Clearance significa clearance de creatina e ser Creatinine significa creatinina sérica e ACEI significa inibidor da enzima conversora de angiotensina.

A eficácia e tolerância de longo prazo de espirolactona na hipertensão essencial foram avaliadas entre 20.812 pacientes em um estudo prospectivo conduzido por *Jeunemaitre* e cols². Em pacientes tratados com espirolactona sozinha durante um período de acompanhamento médio de 23 meses, uma dose média de 96,5mg reduziu a pressão sistólica e a pressão diastólica em respectivamente, 18 e 10mmHg abaixo dos níveis pré-tratamento. A redução da pressão arterial foi maior com doses de 75 a 100mg (12,4% e 12,2%) do que com doses de 25 a 50mg (5,3 e 6,5%, $p < 0,001$). O nível de creatinina plasmática aumentou modestamente (8,3 $\mu\text{mol/litro}$), assim como o nível de potássio plasmático (0,6mmol/litro) (ambos $p < 0,001$); o nível de ácido úrico aumentou, mas não significativamente (10,5 $\mu\text{mol/litro}$). Os níveis de glicose em jejum e de colesterol total não mudaram, os níveis de triglicérides aumentaram ligeiramente (0,1mmol/litro, $p < 0,05$). Estas alterações foram semelhantes em ambos os sexos e não foram influenciadas pela duração do acompanhamento. Os autores concluíram que a espirolactona administrada na prática diária reduziu a pressão arterial sem induzir efeitos adversos metabólicos.

Nishizaka e cols³ avaliaram o benefício anti-hipertensivo de adição de baixas doses de espirolactona a regimes de múltiplos fármacos, que incluíram um diurético e um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) em pacientes com hipertensão resistente com e sem aldosteronismo primário. A espirolactona em baixas doses foi associada com uma redução média adicional da pressão arterial de $21 \pm 21/10 \pm 14\text{mmHg}$ após 6 semanas e $25 \pm 20/12 \pm 12\text{mmHg}$ no acompanhamento de 6 meses. A redução da pressão arterial foi semelhante em pacientes com e sem aldosteronismo primário e foi aditiva ao uso de inibidores da ECA, BRAs e diuréticos. Os autores concluíram que baixas doses de espirolactona proporcionam uma redução aditiva significativa da pressão arterial em pacientes afroamericanos e brancos com hipertensão resistente, com e sem aldosteronismo primário.

Saruta e cols⁴ avaliaram 40 pacientes pré-operatoriamente com aldosteronismo primário devido a adenoma examinando a gravidade da hipertensão, história familiar de hipertensão, idade dos pacientes, duração da hipertensão, atividade da renina plasmática, concentração da aldosterona plasmática e eficácia de espirolactona (100mg por dia por 10 dias) na pressão arterial. Em 30 dos 40 pacientes a pressão arterial foi reduzida para menos de 160/95mmHg dentro de um ano após adrenalectomia (respondedores). Em outros 10 pacientes, a pressão arterial não foi reduzida marcadamente e permaneceu acima de 160/95mmHg (não-respondedores).

Foi observada uma redução da pressão arterial média de mais de 15mmHg após administração de espirolactona em 29 dos 30 respondedores. O outro único paciente apresentou uma redução de 11mmHg da pressão arterial média. Por outro lado, nenhum dos não-respondedores mostrou uma redução da pressão arterial média de mais de 15mmHg após a administração de espirolactona. A partir destes resultados os autores concluíram que a resposta pré-operatória da pressão arterial à administração de 100mg por dia de espirolactona por 10 dias representa um indicador útil para o prognóstico pós-operatório de hipertensão em pacientes com aldosteronismo primário devido a adenoma.

Referências

- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure RALES study. *N Engl J Med* 1999;341:709 - 17.
- Jeunemaitre X(1), Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1987 Oct 1;60(10):820 - 5.
- Nishizaka M K, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *AJH* 2003;16:925 - 930.
- Saruta T, Suzuki H, Saito I, Murai M, Tazaki H. Pre-operative evaluation of the prognosis of hypertension in primary aldosteronism owing to adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;116:229 - 234.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

A espironolactona é um antagonista farmacológico específico da aldosterona, atuando principalmente no local de troca de íons sódio-potássio dependente de aldosterona, localizado no túbulo contornado distal do rim. A espironolactona causa aumento das quantidades de sódio e água a serem excretados, enquanto o potássio é retido. A espironolactona atua como diurético e como anti-hipertensivo por este mecanismo. Ela pode ser administrada sozinha ou com outros agentes diuréticos que atuam mais proximamente no túbulo renal.

Atividade antagonista da aldosterona

Por aumento dos níveis de mineralocorticoides, a aldosterona está presente no hiperaldosteronismo primário e secundário. Estados edematosos em que o aldosteronismo secundário é usualmente envolvido incluem a insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica. Pela competição com a aldosterona pelos receptores, a espironolactona promove uma terapia eficaz no tratamento de edema e ascites nestas condições. A espironolactona atua contra o aldosteronismo secundário induzido pelo volume de depleção e associado com a perda de sódio causado pela terapia diurética.

A espironolactona é efetiva na diminuição da pressão sanguínea sistólica e diastólica em pacientes com hiperaldosteronismo primário. É também efetiva na maioria dos casos de hipertensão essencial apesar do fato da secreção de aldosterona estar dentro dos limites normais no início da hipertensão essencial.

A espironolactona não demonstrou elevar as concentrações séricas de ácido úrico, precipitar crises de gota, ou alterar o metabolismo dos carboidratos.

Propriedades Farmacocinéticas

A espironolactona é rápida e extensamente metabolizada. Produtos contendo enxofre constituem os principais metabólitos e acredita-se serem os principais responsáveis, junto à espironolactona, pelos efeitos terapêuticos do medicamento. Os dados farmacocinéticos foram obtidos de 12 voluntários saudáveis que receberam 100mg de espironolactona diariamente por 15 dias. No 15º dia, a espironolactona apresentou resultados imediatamente na coleta de sangue após um café da manhã de baixa caloria.

	Fator de Acumulação: AUC (0-24hs, 15 ^o dia) / AUC (24hs, 1 ^o dia)	Pico Máximo na Concentração Sérica	Média (SD) Meia-vida pós estado de repouso
7- α -(tiometil) espironolactona (TMS)	1.25	391ng/mL às 3,2hs	13,8hs (6,4) (terminal)
6- β -hidroxi-7- α -(tiometil) espironolactona (HTMS)	1.50	125ng/mL às 5,1hs	15,0hs (4,0) (terminal)
canrenona (C)	1.41	181ng/mL às 4,3hs	16,5hs (6,3) (terminal)
espironolactona	1,30	80ng/mL às 2,6hs	Aproximadamente 1,4hs (0,5) (β meia-vida)

A atividade farmacológica dos metabólitos da espironolactona no homem não é conhecida. Contudo, em ratos adrenalectomizados, as atividades antiminerlocorticoides dos metabólitos canrenona(C), 7- α -(tiometil) espironolactona (TMS) e 6- β -hidroxi-7- α -(tiometil) espironolactona (HTMS), relativos à espironolactona, foram 1,10, 1,28 e 0,32 respectivamente. Relativo à espironolactona, sua afinidade de ligação ao receptor de aldosterona em lâmina de rim de rato foi 0,19, 0,86 e 0,06 respectivamente.

Em humanos, a potência do TMS e do 7- α -tioespironolactona na reversão dos efeitos do mineralocorticoide sintético, fludrocortisona, na composição eletrolítica urinária foram 0,33 e 0,26 respectivamente, relativo à espironolactona. Contudo, visto que as concentrações séricas deste esteroide não foram determinadas, sua incompleta absorção e/ou metabolismo de primeira passagem não poderia ser excluído como uma razão para sua reduzida atividade *in vivo*.

A espironolactona e seus metabólitos são mais de 90% ligados a proteínas plasmáticas. Os metabólitos são excretados primariamente na urina e secundariamente na bile.

O efeito de alimentos na absorção da espironolactona foi avaliado em estudo de dose única em nove voluntários saudáveis que não fazem uso de medicação. O alimento aumentou a biodisponibilidade da espironolactona não metabolizada por aproximadamente 100%. A importância clínica deste achado não é conhecida.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade

A espironolactona administrada oralmente demonstrou ser um tumorigeno em estudos de administração na dieta realizados com ratos, com seus efeitos proliferativos manifestados nos órgãos endócrinos e no fígado. Em estudo de 18 meses utilizando doses de espironolactona de 50, 150 e 500mg/kg/dia, houve um aumento estatisticamente significativo em adenomas benignos de tireoide e testículos e, em ratos machos, um aumento relacionado à dose nas alterações

proliferativas no fígado (incluindo hepatomegalia e nódulos hiperplásicos). Em 1 estudo de 24 meses no qual a mesma espécie de ratos recebeu doses de 10, 30, 100 e 150mg/kg/dia de espironolactona, a faixa de efeitos proliferativos incluíram um aumento significativo de adenomas hepatocelulares e células de tumor intersticial testicular em machos, e um aumento significativo de células de adenoma folicular na tireoide e carcinomas em ambos os sexos. Há aumento estatisticamente significativo também, porém, não relacionado à dose, em pólipos estroma endometrial uterino em fêmeas.

Foi observada incidência de leucemia mielocística relacionada à dose (acima de 20mg/kg/dia), em ratos alimentados diariamente com doses de canrenoato de potássio (um componente quimicamente similar a espironolactona e cujo principal metabólito, canrenona, é também um principal produto da espironolactona no homem), por um período de 1 ano. Em estudos de 2 anos em ratos, a administração oral de canrenoato de potássio foi associada com leucemia mielocística e hepática, tireoide e tumores testiculares e mamários.

Nem espironolactona ou canrenoato de potássio produziram efeitos mutagênicos em testes utilizando bactérias ou leveduras. Na ausência de ativação metabólica, nem espironolactona ou canrenoato de potássio se mostraram mutagênicos em testes mamários *in vitro*. Na presença de ativação metabólica, foi relatado que a espironolactona apresenta resultados negativos em alguns testes mutagênicos mamários *in vitro* e inconclusivos (mas ligeiramente positivo) para mutagenicidade em outros testes mamários *in vitro*. Na presença de ativação metabólica, canrenoato de potássio tem sido reportado resultados positivos para mutagenicidade em alguns testes mamários *in vitro*, inconclusivo em alguns e negativo em outros.

Em um estudo de reprodução de três gerações no qual ratas fêmeas receberam doses diárias de 15 e 50mg/kg/dia de espironolactona, não houve efeitos no acasalamento e fertilidade, mas houve um pequeno aumento na incidência de filhotes natimortos com doses de 50mg/kg/dia. Quando injetado em ratas fêmeas (100mg/kg/dia por 7 dias via intraperitoneal (i.p.)) de espironolactona, parece aumentar o comprimento do ciclo estral pelo prolongamento diestro durante o tratamento e induzindo constante diestro durante o período de observação pós-tratamento de 2 semanas. Estes efeitos foram associados ao retardo do desenvolvimento do folículo ovariano e uma redução dos níveis de estrógeno circulante, que poderia ser esperado prejudicar o acasalamento, fertilidade e fecundidade. A espironolactona (100mg/kg/dia), administrado via i.p. em camundongos fêmeas durante um período de 2 semanas de coabitação com machos não tratados, diminuiu o número de concepimentos do acasalamento (este efeito mostrou ser causado pela inibição da ovulação) e diminuição do número de embriões implantados e daqueles que se tornaram uma gravidez (este efeito mostrou ser causado por uma inibição da implantação), e dose de 200mg/kg, também aumentou o período de latência para o acasalamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A espironolactona é contraindicada a pacientes com:

- insuficiência renal aguda, diminuição significativa da função renal, anúria;
- doença de Addison;
- hipercalemia;
- hipersensibilidade conhecida à espironolactona
- uso concomitante de eplerenona.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso concomitante de espironolactona e outros diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina), medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores da aldosterona, heparina, heparina de baixo peso molecular, ou outras drogas ou condições conhecidas que possam causar hiperpotassemia, suplementos de potássio, uma dieta rica em potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar à hiperpotassemia grave.

É aconselhável realizar uma avaliação periódica dos eletrólitos séricos, tendo em vista a possibilidade de hiperpotassemia, hiponatremia e uma possível elevação transitória da ureia sérica especialmente em pacientes idosos e/ou com distúrbios preexistentes da função renal ou hepática.

Acidose metabólica hiperclorêmica reversível, usualmente em associação com hiperpotassemia, foi relatada em alguns pacientes com cirrose hepática descompensada, mesmo quando a função renal é normal.

Hiperpotassemia em pacientes com Insuficiência Cardíaca Grave

Hiperpotassemia pode ser fatal. É crítico monitorar e controlar os níveis séricos de potássio em pacientes com insuficiência cardíaca grave recebendo espironolactona. Evitar o uso de outros diuréticos poupadores de potássio. Evitar uso de suplementos orais de potássio em pacientes com o potássio sérico > 3.5mEq/L. A recomendação de monitoramento de potássio e creatinina é uma semana após início ou aumento da dose de espironolactona, mensalmente após os três primeiros meses e a cada quatro meses, por um ano e após, a cada 6 meses. Descontinuar ou interromper o tratamento se potássio sérico > 5mEq/L ou se a creatinina sérica > 4mg/DL.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

A espironolactona não apresentou efeitos teratogênicos em camundongos. Coelho que receberam espironolactona apresentaram taxa de concepção reduzida, aumento da taxa de reabsorção e número menor de nascimentos vivos. Nenhum efeito embriotóxico foi observado em ratos aos quais houve administração de altas doses de espironolactona, no entanto, houve relato de hipoprolactinemia limitada e relacionada à dose, assim como diminuição dos pesos da próstata ventral e da vesícula seminal em machos e aumento da secreção de hormônio luteinizante e dos pesos ovariano e uterino em fêmeas. Feminização da genitália externa em fetos masculinos foi relatada em outro estudo em ratos.

Não há estudos em mulheres grávidas. A espironolactona deve ser usada durante a gravidez somente se o potencial benéfico justificar o risco potencial para o feto.

A canrenona, um metabólito ativo e principal da espironolactona, aparece no leite materno. Devido a muitos fármacos serem excretados no leite materno e devido ao desconhecido potencial para eventos adversos sobre o lactante, uma decisão deve ser tomada em relação à descontinuação do tratamento levando-se em conta a importância do fármaco para a mãe.

A espironolactona é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.



5





Efeitos na Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

Sonolência e tontura ocorrem em alguns pacientes. É recomendada precaução ao dirigir ou operar máquinas até que a resposta inicial ao tratamento seja determinada.

Este medicamento pode causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de medicamentos conhecidos por causar hiperpotassemia com espironolactona pode resultar em hiperpotassemia grave.

A espironolactona pode ter um efeito aditivo quando administrada concomitantemente com outros diuréticos e anti-hipertensivos. A dose desses fármacos deverá ser reduzida quando espironolactona for incluída ao tratamento.

A espironolactona reduz a resposta vascular à norepinefrina. Devem ser tomados cuidados com a administração em pacientes submetidos à anestesia enquanto esses estiverem sendo tratados com espironolactona.

Foi demonstrado que espironolactona aumenta a meia-vida da digoxina.

Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides tais como ácido acetilsalicílico, indometacina e ácido mefenâmico podem atenuar a eficácia natriurética dos diuréticos devido à inibição da síntese intrarrenal de prostaglandinas e foi demonstrado que atenuam o efeito diurético da espironolactona.

A espironolactona aumenta o metabolismo da antipirina.

A espironolactona pode interferir na análise dos exames de concentração plasmática de digoxina.

Acidose metabólica hiperclêmica foi relatada em pacientes que receberam espironolactona concomitantemente a cloreto de amônio ou colestiramina.

Coadministração de espironolactona e carbenoxolona pode resultar em eficácia reduzida de qualquer uma dessas medicações.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A espironolactona de 50mg e 100mg deve ser conservada em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Aspectos físicos: blister de alumínio plástico âmbar contendo 08 ou 10 comprimidos.

Características organolépticas: comprimido branco, circular, liso e uniforme.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para adultos, a dose diária pode ser administrada em doses fracionadas ou em dose única.

Hipertensão Essencial

Dose usual de 50mg/dia a 100mg/dia, que nos casos resistentes ou graves pode ser gradualmente aumentada, em intervalos de 2 semanas, até 200mg/dia. O tratamento deve ser mantido por no mínimo 2 semanas para garantir uma resposta adequada do tratamento. A dose deverá ser ajustada conforme necessário.

Doenças Acompanhadas por Edema

A dose diária pode ser administrada tanto em doses fracionadas como em dose única.

Insuficiência Cardíaca Congestiva

É recomendado administrar uma dose inicial diária de 100mg de espironolactona, administrada em dose única ou dividida, podendo variar entre 25mg e 200mg diariamente. A dose habitual de manutenção deve ser determinada para cada paciente.

Cirrose Hepática

Se a relação sódio urinário/potássio urinário (Na^+ / K^+) for maior que 1,0 (um), a dose usual é de 100mg/dia. Se essa relação for menor do que 1,0 (um), a dose recomendada é de 200mg/dia a 400mg/dia. A dose de manutenção deve ser determinada para cada paciente.

Síndrome Nefrótica

A dose usual em adultos é de 100mg/dia a 200mg/dia. A espironolactona não demonstrou afetar o processo patológico básico, e seu uso é aconselhado somente se outra terapia for ineficaz.

Edema Idiopático

A dose habitual é de 100mg por dia.

Edema em Crianças

A dose diária inicial é de aproximadamente 3,3mg/kg de peso administrada em dose fracionada. A dosagem deverá ser ajustada com base na resposta e tolerabilidade do paciente. Se necessário pode ser preparada uma suspensão triturando os comprimidos de espironolactona com algumas gotas de glicerina e acrescentando líquido com sabor. Tal suspensão é estável por 1 mês quando mantida em local refrigerado.

Hipopotassemia / hipomagnesemia

25mg/dia a 100mg/dia é útil no tratamento da hipopotassemia e/ou hipomagnesemia induzida por diuréticos, quando suplementos orais de potássio e/ou magnésio forem considerados inadequados.

Diagnóstico e Tratamento do Hiperaldosteronismo Primário

A espironolactona pode ser empregada como uma medida diagnóstica inicial para fornecer evidência presuntiva de hiperaldosteronismo primário enquanto o paciente estiver em dieta normal.



6




Teste a longo prazo: dose diária de 400mg por 3 ou 4 semanas. A correção da hipopotassemia e hipertensão revelam a evidência presuntiva ou o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.

Teste a curto prazo: dose diária de 400mg por 4 dias. Se o potássio sérico se eleva durante a administração de espironolactona, porém diminui quando é descontinuado, o diagnóstico presuntivo de hiperaldosteronismo primário deve ser considerado.

Tratamento Pré-operatório de Curto Prazo de Hiperaldosteronismo Primário

Quando o diagnóstico de hiperaldosteronismo for bem estabelecido por testes mais definitivos, a espironolactona pode ser administrado em doses diárias de 100mg a 400mg como preparação para a cirurgia. Para pacientes considerados inaptos para cirurgia, a espironolactona pode ser empregada como terapia de manutenção em longo prazo, com o uso da menor dose efetiva individualizada para cada paciente.

Hipertensão Maligna

Somente como terapia auxiliar e quando houver excesso de secreção de aldosterona, hipopotassemia e alcalose metabólica. A dose inicial é de 100mg/dia, aumentada quando necessário a intervalos de duas semanas para até 400mg/dia. A terapia inicial pode incluir também a combinação de outros fármacos anti-hipertensivos à espironolactona. Não reduzir automaticamente a dose dos outros medicamentos como recomendado na hipertensão essencial.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dose omitida: Caso o paciente esqueça-se de tomar espironolactona 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 tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram relatadas em tratamento com espironolactona:

Neoplasmas benignos, malignos e não específicos (incluindo cistos e pólipos): neoplasma benigno de mama.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: leucopenia (incluindo agranulocitose), trombocitopenia.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: distúrbios eletrolíticos e hipopotassemia.

Distúrbios psiquiátricos: alterações na libido e confusão.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura.

Distúrbios gastrointestinais: distúrbios gastrointestinais e náuseas.

Distúrbios hepatobiliares: função hepática anormal.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: síndrome de Steve-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (NET), erupção ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) alopecia, hipertricose, prurido, rash cutâneo e urticária.

Distúrbios musculoesquelético e tecidos conjuntivos: câibras nas pernas.

Distúrbios renal e urinário: insuficiência renal aguda.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamários: dor nas mamas, distúrbios menstruais, ginecomastia*.

Distúrbios gerais e condição no local de administração: mal-estar.

* A ginecomastia é geralmente reversível quando a espironolactona é descontinuada, embora, em casos raros, o aumento das mamas pode persistir.

Ginecomastia pode se desenvolver em associação com o uso de espironolactona e o médico deve estar alerta para sua possível instalação.

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

Superdose aguda poderá ser manifestada por náusea, vômitos, sonolência, confusão mental, erupção cutânea maculopapular ou eritematosa ou diarreia. Podem ocorrer desequilíbrios eletrolíticos e desidratação. Não existe nenhum antídoto específico. O uso de espironolactona deve ser descontinuado e a ingestão de potássio (incluindo fontes alimentares) restringida.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0155

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 22/02/2016.





 7
 


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 – objeto de pleito desta notificação eletrônica	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Harmonização do texto de bula conforme Bula Padrão disponibilizada pela ANVISA em 22/02/2016.	VPS	50mg – Caixa contendo 500 comprimidos; 100mg – Caixa contendo 500 comprimidos.	



**FERANE 35®**

acetato de ciproterona - DCB: 02146
etinilestradiol - DCB: 03699

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: **FERANE 35®**

Nome genérico: acetato de ciproterona (DCB 02146) + etinilestradiol (DCB 03699)

APRESENTAÇÕES

Drágea - 2mg + 0,035mg - Embalagens contendo 1 ou 3 blisters com 21 drágeas cada.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada drágea de **FERANE 35®** contém:

acetato de ciproterona	2mg
etinilestradiol	0,035mg
Excipientes q.s.p.	1 drágea

(amido, lactose, povidona, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, álcool etílico, cloreto de metileno, talco, carbonato de cálcio, sacarose, macrogol, glicerol, dióxido de titânio, corante óxido de ferro amarelo, corante óxido de ferro vermelho, cera de carnaúba e água purificada).

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

FERANE 35® é indicado para o tratamento de distúrbios andrógeno-dependentes na mulher, tais como a acne, principalmente nas formas pronunciadas e naquelas acompanhadas de seborreia, inflamações ou formações de nódulos (acne papulopustulosa, acne nodulocística); casos leves de hirsutismo; síndrome de ovários policísticos (SOP).

Para o tratamento da acne, **FERANE 35®** deve ser usado quando terapia tópica ou tratamentos com antibióticos sistêmicos não forem considerados adequados.

Embora o medicamento **FERANE 35®** também funcione como um contraceptivo oral, ele não deve ser utilizado exclusivamente em mulheres para contracepção, mas sim reservado apenas para mulheres que necessitem de tratamento para as condições andrógeno-dependentes descritas.

Recomenda-se ainda, que o tratamento seja retirado de 3 a 4 ciclos após a condição indicada ter sido resolvida e que o **FERANE 35®** não seja continuado unicamente para fornecer contracepção oral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de eficácia de 3 estudos pivotais com de acetato de ciproterona (2 mg) + etinilestradiol (0,035 mg) incluíram resultados de 1462 mulheres com sintomas de androgenização (como acne, seborreia e hirsutismo) durante um período de 23.549 ciclos de tratamento. Casos de acne facial apresentaram uma taxa de melhora/cura de 38% ou mais com acetato de ciproterona (2 mg) + etinilestradiol (0,035 mg) após 3 meses de tratamento. Ocorreu uma melhora contínua durante o período de tratamento, resultando em melhora ou normalização dos sinais e sintomas, na maioria das pacientes após 9 meses. A avaliação após 12 ciclos de terapia demonstrou uma taxa de melhora/cura de 91% de melhora/cura com uma taxa de cura completa de 68%. Durante o ciclo 36, todos os casos de acne facial foram completamente curados.

Um perfil de eficácia similar foi observado nos casos de acne localizada na área das costas e do tórax. Novamente, 35% a 55% das pacientes apresentaram melhora ou cura dos sinais e sintomas após 3 meses de tratamento com acetato de ciproterona (2 mg) + etinilestradiol (0,035 mg). A melhora das condições foi notada mesmo antes do término do tratamento, quando 83% a 100% dos pacientes apresentaram melhora/cura após 9 a 12 meses de terapia.

Os sintomas associados à androgenização (seborreia e hirsutismo) também apresentaram melhora ao longo dos 3 estudos clínicos. No ciclo 9, a melhora na oleosidade da pele foi notada em 61% a 87% das mulheres que usaram acetato de ciproterona (2 mg) + etinilestradiol (0,035 mg). Uma melhora significativa no hirsutismo ocorreu mais lentamente, entretanto a tendência de melhora foi observada consistentemente durante o período de tratamento, sem sinais de estabilização. Após 36 ciclos de tratamento com acetato de ciproterona (2 mg) + etinilestradiol (0,035 mg), o hirsutismo na face, tórax e abdômen regrediram em 60%, 95% e 82% dos pacientes, respectivamente.

Uma dose diária de 1 mg de acetato de ciproterona foi considerada a dose para a inibição da ovulação. A supressão ovariana com 2 mg de acetato de ciproterona combinado com 0,035 mg de etinilestradiol (**FERANE 35®**) foi demonstrada em dois estudos clínicos. Um grande estudo internacional de fase 3 com uso estendido de acetato de ciproterona (2 mg) + etinilestradiol (0,035 mg) até 36 meses em 1.165 pacientes com sinais clínicos de hiperandrogenização (resultando em 21.196 ciclos) revelou um índice de Pearl de 0,1. O índice de Pearl de um grande estudo clínico observacional foi de 0,37 com limite de confiança superior 95% de 0,65.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Farmacodinâmica:**

A unidade pilosebácea, constituída pela glândula sebácea e pelo folículo piloso, é um componente da pele sensível à ação de andrógenos. Acne, seborreia e hirsutismo são condições clínicas resultantes de alterações neste órgão alvo que podem ser causadas pelo aumento da sensibilidade ou níveis elevados de andrógeno no plasma. Ambas as substâncias contidas em **FERANE 35®** influenciam, benéficamente, o estado hiperandrogênico: o acetato de ciproterona, um antagonista competitivo do receptor de andrógeno, apresenta efeito inibitório nas células alvo e produz diminuição da concentração de andrógeno no sangue através de um efeito antagonotrópico. Este efeito antagonotrópico é ampliado pelo etinilestradiol que regula o aumento e a síntese de globulinas de ligação aos hormônios sexuais (SHBG) no plasma. Desse modo, reduz o andrógeno livre biologicamente presente na circulação sanguínea.

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



Um grande estudo de coorte prospectivo, de 3 braços demonstrou que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 8 e 10 por 10.000 mulheres por ano que utilizam COC com baixa dose de estrogênio (< 0,05 mg de etinilestradiol). Dados mais recentes sugerem que a frequência de diagnóstico de TEV é de aproximadamente 4,4 por 10.000 mulheres por ano não usuárias de COCs e não grávidas. Essa faixa está entre 20 a 30 por 10.000 mulheres grávidas ou no pós-parto.

O tratamento com **FERANE 35[®]** leva, geralmente após 3 a 4 meses de terapia, à resolução das erupções da acne preexistente. A oleosidade excessiva da pele geralmente desaparece mais cedo. Em mulheres que exibem formas leves de hirsutismo e, em particular, nos casos de leve aumento de pelos faciais, os resultados apenas tornam-se aparentes após vários meses de tratamento.

O efeito contraceptivo de **FERANE 35[®]** baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical. Além da ação contraceptiva, as combinações estrogênio/progestágeno apresentam diversas propriedades positivas. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação apresenta-se frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que, neste último caso, pode reduzir a possibilidade de ocorrência de deficiência de ferro.

Farmacocinética:

- acetato de ciproterona

Absorção:

O acetato de ciproterona, administrado por via oral, é rápida e completamente absorvido.

Os níveis séricos máximos de 15 ng/mL são alcançados em cerca de 1,6 h após administração de dose única. A biodisponibilidade é de cerca de 88%.

Distribuição:

O acetato de ciproterona liga-se quase que exclusivamente à albumina sérica. Cerca de 3,5 a 4,0% das concentrações séricas totais do acetato de ciproterona apresentam-se sob a forma livre. O aumento nos níveis de SHBG (globulinas de ligação aos hormônios sexuais) induzido pelo etinilestradiol não afeta a ligação do acetato de ciproterona à proteína sérica. O volume aparente de distribuição do acetato de ciproterona é de cerca de 986 ± 437 L.

Metabolismo:

O acetato de ciproterona é quase que completamente metabolizado. O metabólito principal no plasma foi identificado como 15-beta-OH-CPA, o qual é formado via enzima CYP3A4 do citocromo P450. A taxa de depuração a partir do soro é de cerca de 3,6 mL/min/kg.

Eliminação:

Os níveis séricos do acetato de ciproterona diminuem em duas fases, caracterizadas por meias-vidas de cerca de 0,8 horas e 2,3 – 3,3 dias.

O acetato de ciproterona é parcialmente excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção de 1:2. A meia-vida de excreção dos metabólitos é de cerca de 1,8 dias.

Condições no estado de equilíbrio:

A farmacocinética do acetato de ciproterona não é influenciada pelos níveis de SHBG. Após ingestão diária, os níveis séricos do acetato de ciproterona aumentam cerca de 2,5 vezes, atingindo as condições do estado de equilíbrio durante a segunda metade de um ciclo de tratamento.

- etinilestradiol

Absorção:

O etinilestradiol, administrado por via oral, é rápida e completamente absorvido. Níveis séricos máximos de cerca de 71 pg/mL são alcançados em 1,6 horas. Durante a absorção e metabolismo de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando em biodisponibilidade oral média de aproximadamente 45%, com ampla variação interindividual de cerca de 20 a 65%.

Distribuição:

O etinilestradiol liga-se alta e inespecificamente à albumina sérica (aproximadamente 98%) e induz aumento das concentrações séricas de SHBG. Foi determinado o volume aparente de distribuição de cerca de 2,8 a 8,6 L/kg.

Metabolismo:

O etinilestradiol está sujeito à conjugação pré-sistêmica, tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. É metabolizado principalmente por hidroxilação aromática, mas com formação de diversos metabólitos hidroxilados e metilados que estão presentes nas formas livre e conjugada com glicuronídeos e sulfato. A taxa de depuração do etinilestradiol é de cerca de 2,3 a 7 mL/min/kg.

Eliminação:

Os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases de disposição, caracterizadas por meias-vidas de cerca de 1 hora e 10 a 20 horas, respectivamente. O etinilestradiol não é eliminado na forma inalterada; seus metabólitos são eliminados com meia-vida de aproximadamente um dia. A proporção de excreção é de 4 (urina): 6 (bile).

Condições no estado de equilíbrio:

As condições no estado de equilíbrio são alcançadas durante a segunda metade de um ciclo de tratamento, quando os níveis séricos de etinilestradiol elevam-se em 60%, comparada com dose única.

Dados de segurança pré-clínica

- etinilestradiol

O perfil de toxicidade do etinilestradiol é bem conhecido. Não há dados de relevância pré-clínica, que forneçam informações adicionais de segurança, além daquelas mencionadas em outros itens desta bula.

- acetato de ciproterona

Toxicidade sistêmica

Dados pré-clínicos não demonstram risco específico para humanos, baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Embriotoxicidade/teratogenicidade

Investigações sobre a embriotoxicidade, utilizando a associação das duas substâncias ativas, não mostraram sinais indicativos de efeitos teratogênicos, seguindo o tratamento durante a organogênese, antes do desenvolvimento dos órgãos genitais externos. A administração de doses elevadas de acetato de ciproterona durante a fase de diferenciação sexual, que é dependente de hormônios, promoveu sinais de feminilização em fetos masculinos. A observação do recém-nascido do sexo masculino, exposto ao acetato de ciproterona no útero, não mostrou quaisquer sinais de feminilização. Entretanto, a gravidez é uma contraindicação ao uso de **FERANE 35[®]**.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Reconhecidos testes de primeira linha para genotoxicidade apresentaram resultados negativos, quando conduzidos com acetato de ciproterona. No entanto, testes posteriores mostraram que o acetato de ciproterona foi capaz de produzir aductos com DNA (e um



aumento da atividade reparadora do DNA) em células hepáticas de ratos e macacos e também em hepatócitos humanos recém-isolados; o nível de aducto-DNA em células hepáticas de cães foi extremamente baixo.

Esta formação de aducto-DNA ocorreu em exposições sistêmicas que poderiam ser esperadas de ocorrer em regimes de dose recomendada de acetato de ciproterona. As consequências in vivo, do tratamento com acetato de ciproterona, foram o aumento da incidência de lesões hepáticas focais, possivelmente pré-neoplásicas, nas quais as enzimas celulares foram alteradas em ratos e um aumento da frequência de mutação em ratos transgênicos, portadoras de um gene bacteriano como alvo para mutações.

A experiência clínica e ensaios epidemiológicos bem conduzidos até o momento não apoiariam uma incidência aumentada de tumores hepáticos no homem. Investigações sobre a tumorigenicidade do acetato de ciproterona em roedores não revelaram qualquer sinal indicativo de potencial tumorigênico específico.

Entretanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem estimular o crescimento de certos tecidos e tumores dependentes de hormônio.

Em geral, os achados disponíveis não mostram qualquer objeção ao uso de **FERANE 35[®]** em humanos, se utilizado de acordo com as instruções para a indicação e na dose recomendada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Medicamentos contendo combinações de estrogênio/progestágeno não devem ser utilizados na presença das seguintes condições:

- presença ou histórico de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, (por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio) ou de acidente vascular cerebral;
- presença ou histórico de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo, ataque isquêmico transitório, angina pectoris);
- um alto risco de trombose arterial ou venosa (veja item "Advertências e Precauções");
- histórico de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- diabetes mellitus com comprometimento vascular;
- hepatopatia grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- presença ou histórico de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- diagnóstico ou suspeita de neoplasias influenciadas por esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas);
- sangramento vaginal não diagnosticado;
- uso concomitante com contraceptivo hormonal;
- suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- lactação;
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso de medicamentos contendo combinações de estrogênio/progestágeno, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

Este medicamento é contraindicado para pacientes do sexo masculino.

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

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

FERANE 35[®] é composto pelo progestágeno acetato de ciproterona e pelo estrogênio etinilestradiol e é administrado por 21 dias do ciclo mensal. Sua composição é similar a de um contraceptivo oral combinado (COC). A experiência clínica e epidemiológica com medicamentos contendo combinações de estrogênio/progestágeno, como no caso de **FERANE 35[®]**, baseia-se, predominantemente, nos contraceptivos orais combinados (COCs). Portanto, as advertências abaixo relacionadas ao uso de COC também se aplicam a **FERANE 35[®]**.

Advertências

Em caso de ocorrência de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, os benefícios da utilização de **FERANE 35[®]** devem ser avaliados frente aos possíveis riscos para cada paciente individualmente e discutidos com a mesma antes de optar pelo início de sua utilização. Em caso de agravamento, exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a paciente deve entrar em contato com seu médico. Nesses casos, a continuação do uso de **FERANE 35[®]** deve ficar a critério médico.

Distúrbios circulatórios

Estudos epidemiológicos sugerem associação entre a utilização de COCs e um aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, tais como infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidentes vasculares cerebrais. A ocorrência destes eventos é rara.

O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é mais elevado durante o primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal. Este risco aumentado está presente após iniciar pela primeira vez o uso de COC ou ao reiniciar o uso (após um intervalo de 4 semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. Dados de um grande estudo coorte prospectivo, de 3 braços, sugerem que este risco aumentado está presente principalmente durante os 3 primeiros meses. Em geral, o risco de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo estrogênio em baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol) é duas a três vezes maior que em não usuárias de COCs que não estejam grávidas e continua a ser menor do que o risco associado à gravidez e ao parto.

O TEV pode provocar risco para a vida da paciente ou ser fatal (em 1 a 2% dos casos).

O tromboembolismo venoso (TEV) se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, e pode ocorrer durante o uso de qualquer COC.

Em casos extremamente raros, tem sido observada a ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos como, por exemplo, em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs. Não há consenso sobre a associação da ocorrência destes eventos e o uso de COCs.

Sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir: inchaço unilateral em membro inferior ou ao longo da veia da perna; dor ou sensibilidade na perna que pode ser sentida apenas quando se está em pé ou andando, calor aumentado na perna afetada; descoloração ou vermelhidão da pele da perna.

B-

(B)

J

E

A



Sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir: início súbito e inexplicável de dispneia ou taquipneia; tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise; dor torácica aguda que pode aumentar com a respiração profunda; ansiedade, tontura severa ou vertigem; taquicardia ou arritmia cardíaca. Alguns destes sintomas (por exemplo, dispneia, tosse) não são específicos e podem ser erroneamente interpretados como eventos mais comuns ou menos graves (por exemplo, infecções do trato respiratório).

Um evento tromboembólico arterial pode incluir acidente vascular cerebral, oclusão vascular ou infarto do miocárdio (IM). Sintomas de um acidente vascular cerebral podem incluir: diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando, de forma súbita a face, braço ou perna, especialmente em um lado do corpo; confusão súbita, disfasia ou dificuldade para compreender; dificuldade repentina para enxergar com um ou ambos os olhos; súbita dificuldade para caminhar, tontura; perda de equilíbrio ou de coordenação, cefaleia repentina, intensa ou prolongada, sem causa conhecida; perda de consciência ou desmaio, com ou sem convulsão. Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita, inchaço e cianose de uma extremidade; abdômen agudo.

Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no tórax, braço ou região sub-esternal; desconforto que se irradia para o dorso, mandíbula, garganta, braços, estômago; saciedade, indigestão ou sensação de asfixia; sudorese, náuseas, vômitos ou tontura; fraqueza extrema, ansiedade ou dispneia; taquicardia ou arritmia cardíaca.

Eventos tromboembólicos arteriais podem provocar risco para a vida da paciente ou podem ser fatais. O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentem fator de risco individual de maior gravidade. Este risco aumentado pode ser maior que o simples risco cumulativo de fatores. **FERANE 35[®]** não deve ser prescrito quando uma avaliação risco-benefício for negativa (veja item "Contraindicações"). O risco de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com:

- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 kg/m²);
- histórico familiar positivo (isto é, tromboembolismo venoso ou arterial detectado em um(a) irmão(ã) ou em um dos progenitores em idade relativamente jovem) – se houver suspeita ou conhecimento de predisposição hereditária, a usuária deverá ser encaminhada a um especialista antes de decidir pelo uso de qualquer COC;
- imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer intervenção cirúrgica em membros inferiores ou trauma extenso. Nestes casos, é aconselhável descontinuar o uso do COC - em casos de cirurgia eletiva com pelo menos 4 semanas de antecedência - e não reiniciá-lo até que sejam decorridas duas semanas após o restabelecimento completo;
- tabagismo (com consumo elevado de cigarros e aumento da idade, o risco torna-se ainda maior, especialmente em mulheres com idade superior a 35 anos);
- dislipoproteinemia;
- hipertensão;
- enxaqueca;
- valvopatia;
- fibrilação atrial.

Não há consenso quanto a possível influência de veias varicosas e de tromboflebite superficial no tromboembolismo venoso. Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério (para informações sobre gravidez e lactação veja item "Gravidez e lactação"). O grupo de usuárias de **FERANE 35[®]** provavelmente inclui pacientes que podem ter um aumento inerente de risco cardiovascular tais como os associados à síndrome do ovário policístico.

Outras condições clínicas que também têm sido associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, doença inflamatória intestinal crônica (por exemplo, doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.

O aumento da frequência ou gravidade da enxaqueca durante o uso de COCs pode ser motivo para a suspensão imediata do mesmo, dada a possibilidade deste quadro representar o início de um evento vascular cerebral. Os fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose arterial ou venosa incluem: resistência à proteína C ativada (PCA), hiper-homocisteinemia, deficiências de antitrombina III, de proteína C e de proteína S, anticorpos antifosfolípidios (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico). Na avaliação da relação risco-benefício, o médico deve considerar que o tratamento adequado de uma condição clínica pode reduzir o risco associado de trombose e que o risco associado à gestação é mais elevado do que aquele associado ao uso de COCs de baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol).

Tumores

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (papilomavírus humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos concorrentes, por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira. Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR = 1,24) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando COCs. Este aumento desaparece gradualmente nos 10 anos subsequentes à suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de alguma vez de COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

Foram observados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos em usuárias de COCs. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da paciente. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias de COCs que apresentarem dor intensa em abdome superior, hepatomegalia ou sinais de hemorragia intra-abdominal. Tumores malignos podem provocar risco para a vida da paciente ou podem ser fatais.

Outras condições

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar da mesma, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COCs. Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. Entretanto, no caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa durante o uso de COCs, é prudente que o médico descontinue o uso do COC e trate a hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do COC pode ser reiniciado, caso os níveis pressóricos se normalizem com o uso de terapia anti-hipertensiva.



Foi relatada a ocorrência ou agravamento das seguintes condições, tanto durante a gestação quanto durante o uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda auditiva relacionada com a otosclerose. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema. Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC, até que os marcadores da função hepática retomem aos valores normais. A recorrência de icterícia colestatia que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso prévio de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs.

Embora os COCs possam exercer efeito sobre a resistência periférica à insulina e na tolerância à glicose, não há qualquer evidência da necessidade de alteração do regime terapêutico em usuárias de COCs de baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas. Entretanto, deve-se manter cuidadosa vigilância enquanto estas pacientes estiverem utilizando COCs.

O uso de COCs tem sido associado à doença de Crohn e à colite ulcerativa.

Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com histórico de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando COCs. Caso as pacientes que sofrem de hirsutismo tenham os sintomas desenvolvidos ou aumentados substancialmente, as causas (tumor produtor de andrôgeno, defeito da enzima adrenal) devem ser esclarecidas através de diagnósticos diferenciais.

Este medicamento requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhada por controles periódicos da função hepática (bilirrubinas e transaminases) por causar hepatotoxicidade (tóxico para o fígado) aos 8, 15, 30 e 90 dias de tratamento. Este medicamento não é aprovado para uso exclusivo como anticoncepcional.

Consultas/exames médicos

Antes de iniciar ou retomar o tratamento com FERANE 35[®], são necessários anamnese e exame clínico completo, considerando os itens descritos em "Contraindicações" e "Advertências e Precauções", que deverão ser repetidos periodicamente durante a terapia com FERANE 35[®]. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações (por exemplo, ataque isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (por exemplo, histórico familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização FERANE 35[®]. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada paciente, mas devem, em geral, incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

As pacientes devem ser informadas que medicamentos do tipo de FERANE 35[®] não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia

O efeito contraceptivo de FERANE 35[®] pode ser reduzido no caso de esquecimento de tomada de drágeas (veja subitem "Drágeas esquecidas"), distúrbios gastrointestinais (veja subitem "Procedimento em caso de distúrbios gastrointestinais") ou tratamento concomitante com outros medicamentos (veja itens "Posologia e modo de usar" e "Interações medicamentosas").

Redução do controle do ciclo

Como ocorre com todos os medicamentos contendo combinações estrogênio/progestágeno, pode ocorrer sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não-hormonais e, nestes casos, são indicados procedimentos diagnósticos apropriados para exclusão de neoplasia ou gestação. Estas medidas podem incluir a realização de curetagem.

É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante o intervalo de pausa. Se a paciente ingeriu as drágeas segundo as instruções descritas no item "Posologia e modo de usar", é pouco provável que esteja grávida. Porém, se o COC não tiver sido ingerido corretamente no ciclo em que houve ausência de sangramento por privação ou se não ocorrer sangramento por privação em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a possibilidade de gestação antes de continuar a utilização do COC.

Gravidez e lactação

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

FERANE 35[®] não é indicado durante a gravidez.

Caso a usuária engravide durante o uso de FERANE 35[®], deve-se descontinuar o seu uso (veja item "Dados de segurança pré-clínica").

A administração de FERANE 35[®] também é contraindicada durante a lactação. O acetato de ciproterona é excretado com o leite materno. Cerca de 0,2% da dose materna irá atingir o neonato através do leite, em uma proporção de cerca de 1 mcg/kg. Durante o período de lactação, 0,02% da dose materna diária de etinilestradiol poderia ser transferida ao neonato através do leite materno.

Alterações em exames laboratoriais

O uso de esteroides presentes em FERANE 35[®] pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepáticas, tiroídiana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram conduzidos estudos e não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos em FERANE 35[®]

Podem ocorrer interações com fármacos indutores das enzimas microsossomais o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e causar sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral. Pacientes sob tratamento com qualquer uma das substâncias acima citadas devem utilizar temporária e adicionalmente um método contraceptivo de barreira ou escolher um outro método contraceptivo. O método de barreira deve ser usado concomitantemente durante o período de administração concomitante da substância, assim como nos 28 dias posteriores à sua descontinuação. Se o período de utilização do método de barreira



estender-se além do final da cartela de FERANE 35[®], a cartela seguinte deverá ser iniciada imediatamente após o término da cartela em uso, sem proceder ao intervalo de pausa habitual.

- Substâncias que aumentam a depuração de FERANE 35[®] (diminuição da eficácia de FERANE 35[®] por indução enzimática), por exemplo: fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e possivelmente, também com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.

- Substâncias com efeitos variáveis na depuração de FERANE 35[®], por exemplo: quando coadministrados com FERANE 35[®], muitos inibidores de protease do HIV/HCV e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios ou progestágenos. Estas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.

Efeitos de medicamentos contendo combinações estrogênio/progestágeno em outros medicamentos:

Medicamentos contendo combinações estrogênio/progestágeno, como a contida em FERANE 35[®], podem afetar o metabolismo de alguns outros fármacos. Conseqüentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo, ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina). Deve-se avaliar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente a fim de identificar interações em potencial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FERANE 35[®] deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade.

FERANE 35[®] possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação.

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.

FERANE 35[®] apresenta-se como drágea circular biconvexa de cor salmão.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

FERANE 35[®] deve ser tomado regularmente, a fim de alcançar a eficácia terapêutica e o efeito contraceptivo. O uso de contracepção hormonal deve ser descontinuado antes do uso de FERANE 35[®]. O regime posológico de FERANE 35[®] é similar ao da maioria dos contraceptivos orais combinados. Portanto, as mesmas regras de administração devem ser seguidas. Contraceptivos orais combinados, quando usados corretamente, o índice de falha é de aproximadamente 1% ao ano.

A ingestão irregular pode levar a sangramentos intermenstruais, além de reduzir a eficácia terapêutica e o efeito contraceptivo de FERANE 35[®].

Como tomar as drágeas

As drágeas devem ser ingeridas na ordem indicada na cartela, por 21 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário e, se necessário, com pequena quantidade de líquido. Cada nova cartela é iniciada após um intervalo de pausa de 7 dias sem a ingestão de drágeas, durante o qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal (em 2-3 dias após a ingestão da última drágea). Este sangramento pode não haver cessado antes do início de uma nova cartela.

Início do uso de FERANE 35[®]

- **Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior:**

No caso da paciente não ter utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a ingestão deve ser iniciada no 1º dia do ciclo (1º dia de sangramento menstrual).

- **Mudando de outro contraceptivo oral combinado, anel vaginal ou adesivo transdérmico (contraceptivo) para FERANE 35[®]:**

A paciente deve começar o uso de FERANE 35[®] preferencialmente no dia posterior à ingestão do último comprimido ativo (último comprimido contendo hormônio) do contraceptivo usado anteriormente ou, no máximo, no dia seguinte ao último dia de pausa ou de tomada de comprimidos inativos (sem hormônio). Se estiver mudando de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve começar preferencialmente no dia da retirada do último anel ou adesivo do ciclo ou, no máximo, no dia previsto para a próxima aplicação.

- **Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestágeno (minipílula, injeção, implante) ou Sistema Intra-Uterino (SIU) com liberação de progestágeno para FERANE 35[®]:**

A paciente poderá iniciar o uso de FERANE 35[®] em qualquer dia no caso da minipílula, ou no dia da retirada do implante ou do SIU, ou no dia previsto para a próxima injeção. Em todos esses casos (uso anterior de minipílula, injeção, implante ou Sistema Intra-Uterino com liberação de progestágeno), recomenda-se usar adicionalmente um método de barreira nos 7 primeiros dias da ingestão de FERANE 35[®].

- **Após abortamento de primeiro trimestre:**

Pode-se iniciar o uso de FERANE 35[®] imediatamente, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais.

- **Após parto ou abortamento no segundo trimestre:**

Para amamentação, veja o item "Gravidez e lactação".

Após parto ou abortamento no segundo trimestre, a usuária deve ser aconselhada a iniciar o uso de FERANE 35[®] no período entre o 21º e o 28º dia após o procedimento. Se começar em período posterior, deve-se aconselhar o uso adicional de um método de barreira nos 7 dias iniciais de ingestão. Se já tiver ocorrido relação sexual, deve-se certificar de que a mulher não esteja grávida antes de iniciar o uso de FERANE 35[®] ou, então, aguardar a primeira menstruação.

Drágeas esquecidas

Se houver transcorrido **menos de 12 horas** do horário habitual de ingestão, a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente a drágea esquecida e continuar o restante da cartela no horário habitual.

Se houver transcorrido **mais de 12 horas**, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. Neste caso, deve-se ter em mente duas regras básicas: 1) a ingestão das drágeas nunca deve ser interrompida por mais de 7 dias; 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua das drágeas para conseguir supressão adequada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Conseqüentemente, na prática diária, pode-se usar a seguinte orientação:

- **Esquecimento na 1ª semana:**

A usuária deve ingerir imediatamente a última drágea esquecida, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas. As drágeas restantes devem ser tomadas no horário habitual. Adicionalmente, deve-se adotar um método de barreira (por exemplo, preservativo) durante os 7 dias subsequentes. Se tiver ocorrido relação sexual nos 7 dias anteriores, deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Quanto mais drágeas forem esquecidas e mais perto estiverem do intervalo normal sem tomada de drágeas (pausa), maior será o



risco de gravidez.

- Esquecimento na 2ª semana:

A usuária deve ingerir imediatamente a última drágea esquecida, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas e deve continuar tomando o restante da cartela no horário habitual. Se nos 7 dias precedentes à primeira drágea esquecida, todas as drágeas tiverem sido tomadas conforme as instruções, não é necessária qualquer medida contraceptiva adicional. Porém, se isto não tiver ocorrido, ou se mais do que uma drágea tiver sido esquecida, deve-se aconselhar a adoção de precauções adicionais (por exemplo, uso de preservativo) por 7 dias.

- Esquecimento na 3ª semana:

O risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade do intervalo sem ingestão de drágeas (pausa). No entanto, ainda se pode minimizar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão das drágeas. Se nos 7 dias anteriores à primeira drágea esquecida a ingestão foi feita corretamente, a usuária poderá seguir qualquer uma das duas opções abaixo, sem precisar usar métodos contraceptivos adicionais. Se não for este o caso, ela deve seguir a primeira opção e usar medidas contraceptivas adicionais (por exemplo, uso de preservativo) durante os 7 dias seguintes.

1) Tomar a última drágea esquecida imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas e continuar tomando as drágeas seguintes no horário habitual. A nova cartela deve ser iniciada assim que acabar a cartela atual, isto é, sem o intervalo de pausa habitual entre elas. É pouco provável que ocorra sangramento por privação até o final da segunda cartela, mas pode ocorrer gotejamento ou sangramento de escape durante os dias de ingestão das drágeas.

2) Suspender a ingestão das drágeas da cartela atual, fazer um intervalo de até 7 dias sem ingestão de drágeas (incluindo os dias em que se esqueceu de tomá-las) e, a seguir, iniciar uma nova cartela.

Se não ocorrer sangramento por privação no primeiro intervalo normal sem ingestão de drágea (pausa), deve-se considerar a possibilidade de gravidez.

Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais

No caso de distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser tomadas. Se ocorrerem vômitos dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de uma drágea, deve-se seguir o mesmo procedimento usado no item "Drágeas esquecidas". Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar a(s) drágea (s) adicional (is) de outra cartela.

Duração do tratamento

O tempo para início da eficácia é de pelo menos 3 meses para acne, e os efeitos são mais pronunciados com maior duração do tratamento (no máximo após 12 meses de tratamento).

O tempo para início da eficácia para o tratamento do hirsutismo é mais longo quando comparado ao da acne (6-12 meses). A necessidade da continuação do tratamento deve ser avaliada periodicamente pelo médico.

O tempo para início da eficácia para síndrome dos ovários policísticos também é mais longo e depende da gravidade dos sintomas. O tratamento deve ser realizado por vários meses e a necessidade da continuação do tratamento deve ser avaliada pelo médico.

Caso o uso de FERANE 35[®] seja reiniciado (após 4 semanas ou mais de intervalo sem pilula) deve-se considerar risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) (ver "Advertências e Precauções").

FERANE 35[®] não deve ser utilizado exclusivamente como contraceptivo.

Informações adicionais para populações especiais

- Crianças e adolescentes

FERANE 35[®] é indicado apenas para uso após a menarca.

- Pacientes idosas

Não aplicável. FERANE 35[®] não é indicado para uso após a menopausa.

- Pacientes com insuficiência hepática

FERANE 35[®] é contraindicado em mulheres com doença hepática grave enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal. Veja item "Contraindicações".

- Pacientes com insuficiência renal

FERANE 35[®] não foi estudado especificamente em pacientes com insuficiência renal. Dados disponíveis não sugerem alteração no tratamento desta população de pacientes.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Foram observadas as seguintes reações adversas em usuárias de COCs, sem que a exata relação de causalidade tenha sido estabelecida*:

Classificação por sistema corpóreo	Frequente (≥ 1/100)	Pouco frequente (≥ 1/1.000 e <1/100)	Raro (< 1/1.000)
Distúrbios nos olhos			intolerância a lentes de contato
Distúrbios gastrintestinais	náuseas, dor abdominal	vômitos, diarreia	
Distúrbios no sistema imunológico			hipersensibilidade
Investigações	aumento de peso corporal		diminuição de peso corporal
Distúrbios metabólicos e nutricionais		retenção hídrica	

H

B
H
H



Distúrbios no sistema nervoso	cefaleia	enxaqueca	
Distúrbios psiquiátricos	estados depressivos, alterações de humor	diminuição da libido	aumento da libido
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	dor e hipersensibilidade dolorosa nas mamas	hipertrofia mamária	secreção vaginal, secreção mamasária
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos		erupção cutânea, urticária	eritema nodoso, eritema multiforme
Distúrbios vasculares			tromboembolismo

*Foi utilizado o termo MedDRA (versão 12.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

As seguintes reações adversas graves, que estão descritas no item "Advertências e precauções" foram reportadas em mulheres que utilizam COCs:

- distúrbios tromboembólicos venosos;
- distúrbios tromboembólicos arteriais;
- acidentes vasculares cerebrais;
- hipertensão;
- hipertrigliceridemia;
- alterações na tolerância à glicose ou efeitos sobre a resistência periférica a insulina;
- tumores hepáticos (benignos e malignos);
- distúrbios das funções hepáticas;
- cloasma;

- em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar sintomas de angioedema;

- ocorrência ou piora de condições para as quais a associação com o uso de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico urêmica, coreia de Sydenham, herpes gestacional, perda auditiva relacionada a otosclerose, doença de Crohn, colite ulcerativa, câncer cervical.

A frequência de diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente maior em usuárias de contraceptivos orais. Como o câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o aumento do risco é pequeno em relação ao risco geral de câncer de mama. A causalidade com uso de COC é desconhecida. Para mais informações veja os itens "Contraindicações" e "Advertências e precauções".

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 relatos de efeitos deletérios graves decorrentes da superdose. Os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náuseas, vômitos e, em usuárias jovens, sangramento vaginal discreto. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.7794.0007

Fam. Resp.: Humberto Ferreira Vieira - CRF/GO: 5204

MABRA Farmacêutica Ltda.
Rod. BR - 153 Km 5,5 - Bloco A
Jardim Guanabara - CEP: 74675-090
Goiânia - GO
CNPJ: 09.545.589/0001-88
Indústria Brasileira

CAC: 0800 707 1212

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

NÚMERO DO LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E PRAZO DE VALIDADE: VIDE CARTUCHO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/08/2014.



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



Histórico da Alteração de Bula

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da Notificação/ Petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados	Apresentações relacionadas
0467674/14-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/06/2014	12/06/2014	Adequação à RDC 47/2009	Drágea
0678943/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/08/2014	18/08/2014	Dizeres legais	Drágea
NA	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2014	NA	- Identificação do medicamento - Contraindicação - Advertências e precauções - Interações Medicamentosas - Reações Adversas	Drágea

013510

 hipolabor *fl*

402

Bromidrato de Fenoterol

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução para uso oral e inalatório

5mg/mL

fl
1
fl

bromidrato de fenoterol

Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:

bromidrato de fenoterol

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução para uso oral e inalatório

APRESENTAÇÃO:

5mg/mL – Caixa com 200 frascos plásticos opaco gotejadores contendo 20mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO ORAL OU INALATÓRIO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL (20 gotas) de solução oral contém:

bromidrato de fenoterol.....	5mg
Veículo q.s.p.	1mL

(edetato dissódico, cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água de osmose reversa).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O bromidrato de fenoterol é indicado para o tratamento sintomático da crise aguda de asma e outras enfermidades com constrição reversível das vias aéreas, por exemplo, bronquite obstrutiva crônica. Deve-se considerar a adoção de um tratamento anti-inflamatório concomitante para pacientes com crise de asma e pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) que respondam ao tratamento com esteroides.

O bromidrato de fenoterol também é indicado para a profilaxia da asma induzida por exercício.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, bromidrato de fenoterol demonstrou ser altamente eficaz em broncoespasmos¹ prevenindo a broncoconstrição decorrente da exposição a vários estímulos², como exercício físico³, ar frio e a fase precoce após a exposição à alérgenos.

Em um estudo randomizado, placebo controlado, duplo-cego e cruzado, dezoito adultos jovens asmáticos e sem outras comorbidades respiratórias ou prévias, foram divididos em três grupos: o primeiro com 24mg de efedrina, o segundo 10mg de fenoterol e o terceiro, placebo. As medicações foram administradas uma hora antes do exercício, havendo avaliações em 1, 3, 5, 7 e 9 horas após a administração da dose inicial. O fenoterol utilizado como medicação pré-exercício inibiu a broncoconstrição, enquanto efedrina e placebo não apresentaram efeitos significativos⁴.

Leclerc e cols (1997) demonstraram por meio de estudo clínico randomizado, duplo cego, cruzado, de curto prazo e comparativo entre 2 grupos de pacientes asmáticos (n = 37 em cada grupo) de moderada a grave intensidade do quadro, a equivalência em relação à eficácia e segurança, assim como comportamento farmacocinético e farmacodinâmico comparáveis entre as duas apresentações com gás propelente diferentes: fenoterol 100 HFC e fenoterol CFC⁶.

Goldberg e cols (2000) em outro estudo comparativo duplo-cego, randomizado, com duração de 14 semanas objetivando avaliar segurança e eficácia de ambas apresentações de fenoterol 100 aerossol (HFA e CFC), verificaram que não há diferenças estatisticamente significativas, na população de 291 pacientes, entre ambas apresentações em relação à incidência de eventos adversos e curvas de VEF1 (5 e 30 minutos após inalação) durante o período estudado⁷.

Debelic e cols (1998) demonstraram eficácia e segurança comparáveis entre o formoterol e o fenoterol na prevenção do broncoespasmo secundário a exercícios em 14 asmáticos jovens com idade média de 14,5 anos em estudo duplo cego, randomizado e cruzado. Os autores concluíram que a eficácia e segurança de fenoterol e formoterol são comparáveis nas 24h (com doses equivalentes de 400mcg e 24mcg, respectivamente) quando usados 15min. Antes dos exercícios, com efeito prolongado do formoterol em razão de seu tempo de meia vida maior⁸.

Um estudo realizado com crianças de 6 a 13 anos demonstrou que a dose de 0,1mg de fenoterol por via inalatória produziu broncodilatação eficaz, com aumento estatisticamente significativo no VEF1 em comparação com o basal (p < 0,01). Tal resultado valida o intervalo de dose de 0,1 - 0,8mg de fenoterol como eficaz e seguro, pois não se observou aumento na frequência cardíaca com o uso dessas doses⁹. Outro estudo comprovou eficácia no tratamento sintomático da crise aguda de asma com fenoterol administrado por via inalatória em crianças de 7 a 14 anos¹⁰. Tal estudo evidenciou broncodilatação das vias aéreas, incluindo as vias aéreas de pequeno calibre (medida pelo FEF25-75) e com rápido início de ação, de cerca de 5 minutos, nessa população¹⁰. Ressalta-se que a evidência científica da eficácia e segurança de bromidrato de fenoterol em crianças com idade inferior a 6 anos é limitada, porém a ampla experiência clínica e artigos de revisão embasam o uso do medicamento nessa faixa etária¹¹.

1. Emirgil C, Palmer K, Voorhies L van, Wesson C, Sobol BJ. Fenoterol: clinical trial of a new long acting bronchodilator. Ann Allergy 1977; 39: 415 - 417.
2. Magnussen H, Rabe KF. The protective effect of low-dose inhaled fenoterol against methacholine and exercise-induced bronchoconstriction in asthma: a dose-response study. J Allergy Clin Immunol 1992; 90 (5): 846 - 851.
3. Gehrke I, Boehm E, Sybrecht GW. Exercise induced asthma - prevention using fenoterol, disodium cromoglycate and in combination, a placebo controlled, double-blind comparison. Prax Klin Pneumol 1986; 40, 129 - 134.
4. Eggleston PA, McMahan SA. The effects of fenoterol, ephedrine and placebo on exercise-induced asthma. Chest. 1978 Jun; 73 (6 Suppl):1006 - 8

5. Vermeulen J, Boshof L, Lowe LS. Fenoterol delivered via HFA metered dose inhaler (MDI) is as safe and effective as CFC delivery in the long-term treatment of children with asthma. 1999 Ann Cong of the European Respiratory Society, Madrid, 9 - 13 Oct 1999 Eur Respir J 14 (Suppl 30), 180S, Abstr P1267.
6. Leclerc V, Thebault JJ, Iacono P, Jirou-Najou JL. Dose-response to fenoterol MDI with non-CFC propellant HFA 134a is equivalent to CFC-MDI in patients with asthma. Ann Cong of the European Respiratory Society (ERS), Berlin, 20 - 24 Sep 1997 (Poster) 1997;
7. Goldberg J, Boehning W, Schmidt P, Freund E. Fenoterol hydrobromide delivered via HFA-MDI or CFC-MDI in patients with asthma: a safety and efficacy comparison. Respir Med 2000; 94 (10) : 948 - 953.
8. Debelic M, Wegsollek I. Prevention of exercise-induced asthma by inhalation of formoterol and fenoterol. 3rd Int Cong on Pediatric Pulmonology, Monaco, Jun 1998 Pediatr Pulmonol 1999; (Suppl 18): 247.
9. Blackhall MI, Macartney B, O'Donnell SR. A dose-response study on fenoterol (bromidrato de fenoterol) solution by inhalation in asthmatic children. Dev Pharmacol Ther. 1983; 6 (6):374 - 80.
10. Scalabrini M.F.D, Solé D., Naspitz, C.K. Efficacy and Side Effects of Beta2-Agonists by Inhaled Route in Acute Ashtma in Children: Comparison of Salbutamol, Terbutaline and Fenoterol. Journal of Asthma, 33 (6), 407 - 415, 1996.
11. Gleiter CH. Fenoterol: Pharmacology and Clinical Use. Cardiovascular Drug Reviews 1999; 17: 87 - 106.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O bromidrato de fenoterol é um broncodilatador eficaz para uso em asma aguda e em outras condições nas quais haja constrição reversível das vias aéreas, tais como bronquite obstrutiva crônica (com ou sem enfisema pulmonar). Após a administração oral, bromidrato de fenoterol age dentro de poucos minutos, com uma duração de ação de até 8 horas. Na administração de bromidrato de fenoterol por inalação, a broncodilatação também ocorre em poucos minutos e dura de 3 a 5 horas.

O bromidrato de fenoterol é um agente simpaticomimético de ação direta, estimulando seletivamente os receptores beta₂ em doses terapêuticas. A estimulação dos receptores beta₁ ocorre em dose mais alta (por exemplo, como administrado em tocolise). A ocupação de um receptor beta₂ ativa a adenilciclase por meio de uma proteína estimulante Gs. O aumento do AMP cíclico (adenosina-monofosfato) ativa a proteína quinase A e esta então fosforila as proteínas-alvo nas células da musculatura lisa. Em resposta a isso, ocorre a fosforilação da quinase da cadeia leve da miosina, inibição da hidrólise da fosfoinositida e a abertura dos canais largos de condutância de potássio-cálcio ativados. Existem algumas evidências de que o canal máximo de K⁺ possa ser ativado diretamente via proteína Gs.

Farmacodinâmica

O bromidrato de fenoterol relaxa a musculatura lisa brônquica e vascular e previne contra estímulos broncoconstritores tais como, histamina, metacolina, ar frio e exposição a alérgenos (fase precoce). Após administração aguda, a liberação de mediadores broncoconstritores e pró-inflamatórios dos mastócitos são inibidas. Além disso, demonstrou-se um aumento no *clearance* mucociliar após a administração de doses de fenoterol (0,6mg).

Concentrações plasmáticas mais elevadas, as quais são mais frequentemente atingidas com administração oral ou ainda mais com administração I.V., inibem a motilidade uterina. Também são observados, em doses mais elevadas, efeitos metabólicos como lipólise, glicogenólise, hiperglicemia e hipocalemia, sendo este último causado pelo aumento de captação de K⁺, principalmente para dentro do músculo esquelético.

Os efeitos beta-adrenérgicos no coração, tais como aumento do ritmo cardíaco e da contratilidade, são causados pelos efeitos vasculares do fenoterol, pela estimulação do receptor beta₂ cardíaco e, em doses supratrapêuticas, pelo estímulo do receptor beta₁. Tal como com outros agentes beta-adrenérgicos, foi relatado prolongamento do intervalo QTc. Para soluções pressurizadas para inalação contendo fenoterol, estes acontecimentos foram discretos e observados em doses superiores às recomendadas. No entanto, a exposição sistêmica após a administração do fármaco com solução para nebulização pode ser maior do que com doses recomendadas de solução pressurizada para inalação. O significado clínico ainda não foi estabelecido. Tremor é o efeito dos beta-agonistas mais frequentemente observado.

Farmacocinética

A farmacocinética do fenoterol foi estudada após doses intravenosas, inalatórias e orais.

O efeito terapêutico de bromidrato de fenoterol é produzido por ação local nas vias aéreas. Dessa forma, a concentração plasmática da droga não é necessariamente correlacionada com um efeito broncodilatador.

Absorção: a absorção a partir do pulmão segue um curso bifásico. Trinta por cento (30%) da dose de bromidrato de fenoterol é rapidamente absorvida, com uma meia-vida de 11 minutos, e 70% é absorvida, vagarosamente, com meia-vida de 120 minutos.

Após administração oral, aproximadamente 60% da dose do bromidrato de fenoterol é absorvida. A quantidade absorvida sofre extenso metabolismo de primeira passagem resultando em uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 1,5%.

As concentrações máximas plasmáticas são alcançadas após 1 - 2 horas. Assim, a contribuição da porção deglutida do fármaco para a concentração plasmática é menor após a inalação.

Distribuição: O fenoterol é distribuído amplamente em todo o corpo. O volume de distribuição no estado de equilíbrio após administração intravenosa (V_{ss}) é 1,9 - 2,7L/kg. A disposição de fenoterol no plasma seguinte à administração intravenosa é adequadamente descrita por um modelo farmacocinético compartimentado. As meias-vidas são $t_{\alpha} = 0,42$ minutos, $t_{\beta} = 14,3$ minutos, e $t_{\gamma} = 3,2$ horas. A ligação às proteínas plasmáticas é 40 a 55%.

Biotransformação: O fenoterol sofre extenso metabolismo pela conjugação de glucuronidas e sulfatos em seres humanos. Após administração oral, o fenoterol é metabolizado, predominantemente, por sulfonação. Esta inativação metabólica do composto original começa já na parede intestinal.

Excreção: Biotransformação, incluindo excreção biliar, é responsável pela maior parte (aproximadamente 85%) do total médio depurado (*clearance*) que é 1,1-1,8L/min, após administração intravenosa. O *clearance* renal de fenoterol (0,27L/min) corresponde a aproximadamente 15% da média total de depuração de uma dose sistemicamente disponível. Tendo em conta a fração da droga ligada às proteínas plasmáticas, o valor do *clearance* renal de fenoterol sugere secreção tubular de fenoterol em adição à filtração glomerular.

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page, including a circled '3' and several scribbles.

A radioatividade total excretada na urina após a administração oral e intravenosa é de aproximadamente 39% e 65% da dose, e a radioatividade total excretada nas fezes é 40,2% e 14,8% da dose dentro de 48 horas, respectivamente. 0,38% da dose é excretada na urina como composto original após a administração oral, enquanto 15% é excretada inalterada após administração endovenosa.

No seu estado não metabolizado, o bromidrato de fenoterol pode passar através da placenta e passar para o leite materno.

Não há dados suficientes sobre os efeitos do bromidrato de fenoterol no estado metabólico diabético.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O bromidrato de fenoterol é contraindicado para pacientes portadores de cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica, taquiarritmia, hipersensibilidade ao bromidrato de fenoterol e/ou a quaisquer outros componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes com diabetes *mellitus* descompensado, infarto do miocárdio recente, graves alterações vasculares ou cardíacas de origem orgânica, hipertireoidismo e feocromocitoma, bromidrato de fenoterol deve ser utilizado somente após minuciosa análise de risco/benefício, sobretudo quando as maiores doses recomendadas forem utilizadas.

Broncoespasmo paradoxal

Tal como acontece com outros medicamentos inalatórios bromidrato de fenoterol pode resultar em broncoespasmo paradoxal que pode ser fatal. Se ocorrer broncoespasmo paradoxal bromidrato de fenoterol deve ser imediatamente descontinuado e substituído por uma terapia alternativa.

Efeitos Cardiovasculares

Efeitos cardiovasculares podem ser vistos com medicamentos simpaticomiméticos, inclusive bromidrato de fenoterol.

Há alguma evidência de dados pós-comercialização e literatura publicada de raras ocorrências de isquemia do miocárdio associada com beta agonistas.

Pacientes com doença cardíaca grave subjacente (por exemplo, doença isquêmica cardíaca, arritmia ou insuficiência cardíaca grave) que estão recebendo bromidrato de fenoterol devem ser advertidos a procurar assistência médica se surgirem dor torácica ou outros sintomas de agravamento de doença cardíaca.

Deve ser dada atenção à avaliação de sintomas como dispneia e dor torácica, uma vez que podem ser tanto de origem cardíaca quanto respiratória.

Hipocalemia

O tratamento com beta₂-agonistas pode provocar hipocalemia potencialmente grave. Recomenda-se precaução em asma grave, pois a hipocalemia pode ser potencializada pela administração concomitante de derivados da xantina (como teofilina), glicocorticosteroides (como hidrocortisona) e diuréticos (como furosemida). Além disso, a hipóxia pode agravar os efeitos da hipocalemia sobre o ritmo cardíaco.

Hipocalemia pode resultar em um aumento da susceptibilidade a arritmias em pacientes recebendo digoxina. Nestas situações, aconselha-se monitorar os níveis séricos de potássio.

Dispneia aguda progressiva

O paciente deve ser orientado a consultar um médico imediatamente em caso de dispneia aguda ou de piora rápida da dispneia.

Advertências especiais no uso prolongado

- O uso sob demanda é preferível ao uso regular.
- Os pacientes devem ser avaliados para a administração ou intensificação de tratamento anti-inflamatório (por exemplo, inalação de corticosteroides), a fim de controlar a inflamação das vias aéreas e prevenir os danos pulmonares em longo prazo.

Se a obstrução brônquica piorar, é pouco apropriado e eventualmente perigoso simplesmente aumentar o uso de beta₂-agonistas como o bromidrato de fenoterol além da dose recomendada e por períodos de tempo prolongados.

O uso regular de quantidades aumentadas de bromidrato de fenoterol para controlar sintomas de obstrução brônquica pode significar um controle inadequado da doença. Nesta situação, o esquema terapêutico do paciente e, em particular, a adequação do tratamento anti-inflamatório, deverão ser reavaliados, a fim de prevenir uma potencial ameaça à vida pela deterioração do controle da doença.

Uso concomitante com broncodilatadores simpaticomiméticos e anticolinérgicos

Outros broncodilatadores simpaticomiméticos só devem ser utilizados com bromidrato de fenoterol sob rigorosa supervisão médica, sendo que broncodilatadores anticolinérgicos podem ser inalados simultaneamente.

Interferência com exames laboratoriais ou de diagnóstico

O uso de bromidrato de fenoterol pode levar a resultados positivos para a presença de fenoterol em testes para avaliação de abuso de substâncias ilícitas, por exemplo, no contexto de aumento de desempenho atlético (*doping*).

Este medicamento pode causar *doping*.

O bromidrato de fenoterol solução para nebulização para uso oral e inalatório (gotas) contém o conservante cloreto de benzalcônio e o estabilizante edetato dissódico di-hidratado. Quando inalados estes componentes podem causar broncoconstrição em pacientes sensíveis com vias aéreas hiperreativas.

Para administração exclusivamente por via oral deve-se considerar que este medicamento contém 27mg de sódio por dose máxima recomendada, e deve ser levado em consideração por pacientes com uma dieta controlada de sódio.

Gravidez, Lactação e Fertilização

Gravidez

Dados pré-clínicos combinados com experiências disponíveis em humanos não mostraram evidência de efeitos adversos durante a gravidez. Todavia, devem ser observadas as precauções usuais referentes à administração de medicamentos durante a gravidez, principalmente nos três primeiros meses.

No período imediatamente anterior ao parto deve-se considerar o efeito inibidor de bromidrato de fenoterol sobre as contrações uterinas.

Lactação

Estudos pré-clínicos mostraram que o fenoterol é excretado pelo leite materno. Até o momento não está comprovada sua segurança durante a lactação. Deve-se ter cautela quando bromidrato de fenoterol for administrado durante a amamentação.

Fertilidade

Não há dados clínicos disponíveis sobre fertilidade com o uso do bromidrato de fenoterol e estudos pré-clínicos não mostraram efeito adverso sobre a fertilidade.

O bromidrato de fenoterol 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.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos; no entanto, os pacientes devem ser informados que tontura foi relatada nos estudos clínicos. Portanto, deve-se recomendar cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito de bromidrato de fenoterol pode ser potencializado por beta-adrenérgicos (como fumarato de formoterol e salbutamol), anticolinérgicos (como tiotrópio, ipratrópio), e derivados da xantina (como teofilina). A administração concomitante de outros betamiméticos, anticolinérgicos de absorção sistêmica e derivados da xantina pode aumentar os efeitos colaterais.

Hipocalemia induzida por beta-2-agonistas pode ser aumentada pelo tratamento concomitante com derivados da xantina, corticosteroides e diuréticos. Isso deve ser levado em consideração particularmente em pacientes com obstrução grave das vias aéreas.

A administração simultânea de betabloqueadores pode causar uma redução potencialmente grave na broncodilatação.

Agonistas beta-adrenérgicos devem ser administrados com cautela a pacientes sob tratamento com inibidores da MAO (monoamino oxidase, como moclobemida e tranilcipromina) ou antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina, imipramina), uma vez que a ação dos agonistas beta-adrenérgicos pode ser potencializada.

A inalação de anestésicos halogenados tais como halotano, tricloroetileno e enflurano pode aumentar a susceptibilidade aos efeitos cardiovasculares dos beta-agonistas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O bromidrato de fenoterol deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Aspectos físicos: frasco plástico opaco gotejador contendo 20mL.

Características organolépticas: líquido incolor, 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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

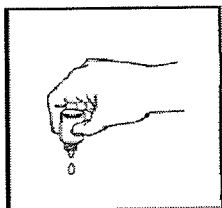
Bromidrato de fenoterol solução para nebulização para uso oral e inalatório (gotas)

Para fins de cálculo da dosagem, considerar que 1 gota contém 0,25mg de bromidrato de fenoterol (equivalente a 0,05mL).

As doses devem ser adaptadas às necessidades individuais do paciente; os pacientes deverão ser mantidos sob supervisão médica durante o tratamento.

Instruções de uso da solução para inalação

1. Retirar a tampa do frasco.
2. Virar o frasco.
3. Manter o frasco na posição vertical. Aplicar uma leve pressão na parede do frasco.



Uso oral

O bromidrato de fenoterol solução para nebulização para uso oral é administrada como tratamento sintomático da crise aguda de asma e outras enfermidades com estreitamento reversível das vias aéreas, por exemplo, bronquite crônica, se a opção de tratamento por inalação não puder ser considerada.

As doses recomendadas são:

- **Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos:** 10 a 20 gotas (2,5 a 5mg), 3 vezes ao dia.
- **Crianças de 6 a 12 anos:** 10 gotas (2,5mg), 3 vezes ao dia.
- **Crianças de 1 a 6 anos:** 5 a 10 gotas (1,25 a 2,5mg), 3 vezes ao dia.
- **Crianças de até 1 ano:** 3 a 7 gotas (0,75 a 1,75mg), 2 a 3 vezes ao dia.

Modo de administração:

O bromidrato de fenoterol solução para nebulização (gotas) para uso oral deve ser administrado preferencialmente antes das refeições.

Uso inalatório





O bromidrato de fenoterol solução para nebulização para inalação é administrado como tratamento sintomático da crise de asma aguda e outras condições com constrição reversível das vias aéreas tais como bronquite obstrutiva crônica e profilaxia da asma induzida por exercício.

Se necessário, a dose pode ser repetida após intervalos de 4 horas, no mínimo.

As doses recomendadas são:

a) Crises agudas de asma e outras condições com constrição reversível das vias aéreas

– **Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos de idade:** na maioria dos casos, 0,1mL (2 gotas = 0,5mg) é suficiente para o alívio imediato dos sintomas. Em casos graves, por exemplo, na maioria dos casos em tratamento hospitalar, doses mais altas, de até 0,25mL (5 gotas = 1,25mg), podem ser necessárias. Nestes casos doses totais diárias de até 0,4mL (8 gotas, 2mg) podem ser administradas sob supervisão médica.

– **Crianças de 6 a 12 anos:** 0,05 - 0,1mL (1 a 2 gotas = 0,25 a 0,5mg) é suficiente, em muitos casos, para o alívio imediato dos sintomas. Em casos graves, por exemplo, na maioria dos casos em tratamento hospitalar, doses mais altas, de até 0,2mL por dose (4 gotas = 1mg) podem ser necessárias. Em casos particularmente graves, até 0,3mL por dose (6 gotas = 1,5mg) até 3 vezes ao dia, a ser administrado sob supervisão médica.

b) Profilaxia da asma induzida por exercício

– **Adultos (incluindo idosos) e adolescentes acima de 12 anos de idade:** 0,1mL (2 gotas = 0,5mg) por administração, antes do exercício.

– **Crianças de 6 a 12 anos:** 0,1mL (2 gotas = 0,5mg) por administração, antes do exercício.

c) Crianças menores de 6 anos (pesando até 22kg)

Como a informação existente para este grupo etário é limitada, recomenda-se 0,05mg de bromidrato de fenoterol por Kg de peso corporal por dose, e não mais que 0,2mL (4 gotas = 1mg) por dose, até 3 vezes ao dia, a ser administrado unicamente sob supervisão médica. A dose diária de 0,15mg/kg não deve ser excedida.

Modo de administração:

A dosagem pode depender do modo de inalação e das características do nebulizador utilizado. A duração da inalação pode ser controlada pelo volume de diluição.

O tratamento sempre deve ser iniciado com a menor dose recomendada.

O bromidrato de fenoterol solução para nebulização (gotas) pode ser usado com os diversos nebulizadores disponíveis no mercado. As exposições sistêmica e pulmonar do medicamento são dependentes do nebulizador utilizado.

Onde houver oxigênio instalado, a solução é melhor administrada com um fluxo de 6 a 8 litros/minuto.

O bromidrato de fenoterol solução para nebulização (gotas) pode ser inalado com agentes anticolinérgicos e secretomucolíticos compatíveis, como, por exemplo, brometo de ipratrópio, cloridrato de ambroxol e cloridrato de bromexina soluções para inalação.

A dose recomendada deve ser diluída até um volume final de 3 - 4mL de soro fisiológico e nebulizada e inalada até que se obtenha suficiente alívio dos sintomas. Não diluir o produto com água destilada.

A solução sempre deve ser diluída antes da utilização; as sobras devem ser descartadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como em toda terapia inalatória, bromidrato de fenoterol pode provocar sinais de irritação local.

- Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): tremor, tosse.
- Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hipocalcemia, agitação, arritmia, broncoespasmo paradoxal, náuseas, vômitos, prurido.
- Reação com frequência desconhecida: hipersensibilidade, nervosismo, cefaleia, tonturas, isquemia miocárdica, taquicardia, palpitações, irritação da garganta, hiperidrose, reações cutâneas, rash, urticária, câibra muscular, mialgia, fraqueza muscular, aumento da pressão arterial sistólica, diminuição da pressão arterial diastólica.

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: os sintomas esperados em superdosagem são os mesmos de uma estimulação beta-adrenérgica excessiva, sendo os mais proeminentes a taquicardia, palpitações, tremores, alargamento da pressão de pulso, dor tipo angina, hipertensão, hipotensão, arritmias e rubor. Também foi observada acidose metabólica e hipocalcemia relacionada ao fenoterol, quando utilizado em doses superiores àquela recomendada para as indicações de bromidrato de fenoterol.

Tratamento: O tratamento com bromidrato de fenoterol deve ser interrompido. Deve ser considerado o monitoramento de equilíbrio ácido-base eletrolítico.

Administrar sedativos e; em casos graves, medidas de tratamento intensivo podem ser necessárias. Como antídoto específico, recomendam-se bloqueadores dos beta-receptores; de preferência bloqueadores seletivos dos beta1-receptores, entretanto, nos pacientes com asma brônquica deve-se considerar um possível aumento da obstrução brônquica e, portanto, deve-se ajustar cuidadosamente a dose.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0164

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

913516

 hipolabor

SAC 0800 031 1133
CNPJ: 19.570.720/0001-10
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Rev.03



7





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	04/03/2010	168090/10-1	1418 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula	Aguardando análise	Formas Farmacêuticas	VPS	- 5 mg/mL – CX 200 FR PLAS OPC GOT x 20 ML - 5 mg/mL – CT FR PLAS OPC GOT x 20 ML
04/06/2013	0441129/13-3	10459 – GENÉRICO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula padrão disponibilizada no Bulário Eletrônico	VPS	5 mg/mL – CX 200 FR PLAS OPC GOT x 20 ML
20/04/2017	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula padrão disponibilizada no Bulário Eletrônico	VPS	5 mg/mL – CX 200 FR PLAS OPC GOT x 20 ML

(Handwritten signatures and initials)

013518

MERCK

409

finasterida

Merck S/A

**comprimidos revestidos
5 mg**

Ⓜ

Ⓜ

Ⓜ

Ⓜ

finasterida

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

5 mg

MERCK**APRESENTAÇÃO**

Comprimidos revestidos de 5 mg em embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

finasterida 5 mg

Excipientes: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose, laurilsulfato de sódio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo, polisorbato 80 povidona e sílica.

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

Finasterida 5 mg é indicada para o tratamento e o controle da hiperplasia prostática benigna (HPB) e para a prevenção de eventos urológicos para:

- Reduzir o risco de retenção urinária aguda;
- Reduzir o risco de cirurgias, incluindo ressecção transuretral da próstata e prostatectomia.

Finasterida 5 mg diminui o tamanho da próstata aumentada, melhora o fluxo urinário e os sintomas associados à HPB.

Pacientes que apresentam aumento do volume da próstata são os candidatos mais adequados para a terapia com finasterida 5 mg.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados dos estudos descritos a seguir, que demonstram redução do risco de retenção urinária aguda e cirurgia, melhora dos sintomas relacionados à HPB, aumento das velocidades máximas de fluxo urinário e redução do volume da próstata, sugerem que a finasterida 5 mg reverte a progressão da HPB em homens com próstata aumentada.

A finasterida, na dose de 5 mg/dia, foi avaliada inicialmente em pacientes com sintomas de HPB e próstatas aumentadas ao exame de toque retal em dois estudos fase III, de 1 ano, randômicos, duplo-cegos e controlados com placebo, e em suas extensões em regime aberto de 5 anos de duração. Dos 536 pacientes distribuídos originalmente de modo randômico para receber 5 mg/dia de finasterida, 234 completaram a terapia adicional de 5 anos e foram disponibilizados para análise. Os parâmetros de eficácia foram escore dos sintomas, velocidade máxima de fluxo urinário e volume da próstata.

A finasterida foi avaliada adicionalmente no estudo PLESS, um estudo de 4 anos, multicêntrico, duplo-cego, randômico e controlado com placebo, que avaliou o efeito da terapia com 5 mg/dia de finasterida sobre os sintomas de HPB e sobre os eventos urológicos relacionados à HPB (intervenção cirúrgica [por exemplo, ressecção transuretral da próstata e prostatectomia] ou retenção urinária aguda com necessidade de cateterização). Foram distribuídos de modo randômico para o estudo 3.040 pacientes (1.524 para a finasterida e 1.516 para o placebo), com idades entre 45 e 78 anos, com

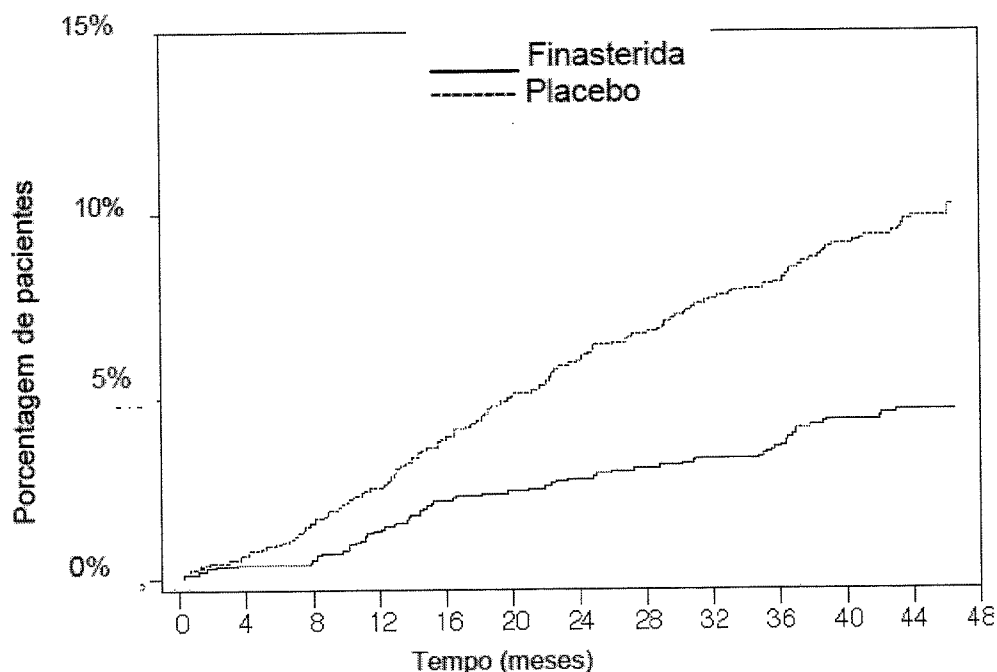
③

sintomas moderados a graves de HPB e próstata aumentada ao exame de toque retal, dos quais 3.016 foram avaliáveis quanto à eficácia. Um total de 1.883 pacientes (1.000 do grupo finasterida, 883 do grupo placebo) completaram o estudo de 4 anos. Também foram avaliados a velocidade máxima de fluxo urinário e o volume da próstata.

Efeito sobre a retenção urinária aguda e a necessidade de cirurgia

No estudo PLESS, de 4 anos, 13,2% dos pacientes tratados com placebo apresentaram necessidade de cirurgia ou retenção urinária aguda com necessidade de cateterização, em comparação com 6,6% dos pacientes tratados com finasterida 5 mg, representando uma redução de 51% do risco de cirurgia ou de retenção urinária aguda em 4 anos. A finasterida 5 mg reduziu o risco de cirurgia em 55% (10,1% para o placebo versus 4,6% para finasterida) e reduziu o risco de retenção urinária aguda em 57% (6,6% para o placebo versus 2,8% para finasterida). A redução do risco ficou evidente entre os grupos de tratamento na primeira avaliação (4 meses) e foi mantida pelos 4 anos do estudo (veja as figuras 1 e 2). A tabela 1 a seguir apresenta as taxas de ocorrência e a redução do risco de eventos urológicos durante o estudo.

Figura 1: Porcentagem de pacientes submetidos à cirurgia para HPB, incluindo RTUP*



*RTUP – Ressecção Transuretral da Próstata

Figura 2: Porcentagem de pacientes com desenvolvimento de retenção urinária aguda (espontânea e precipitada)

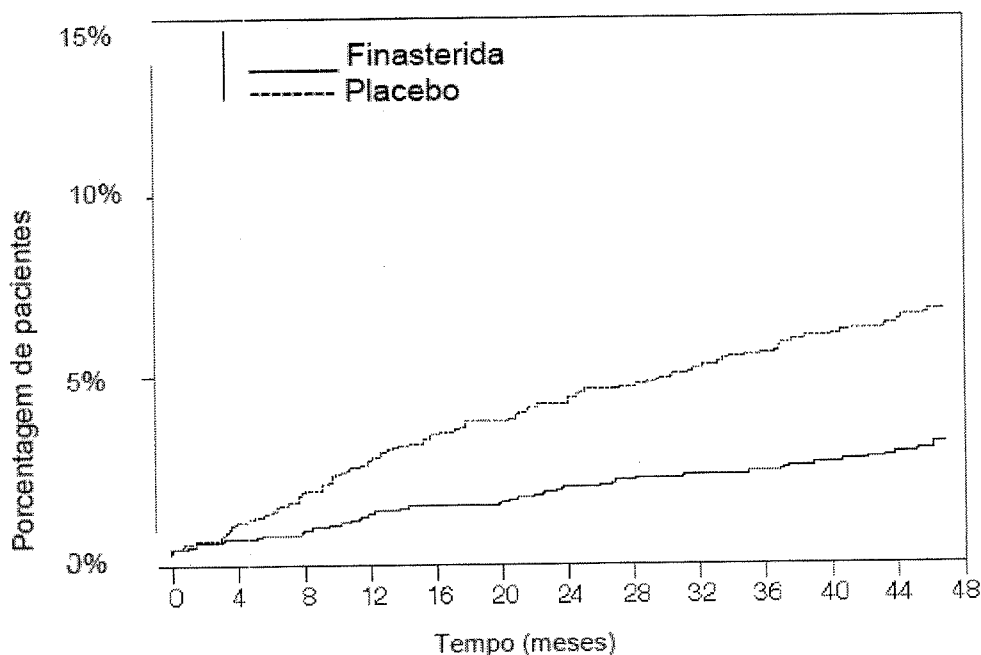


Tabela 1: Taxas de eventos urológicos e redução do risco pela finasterida 5 mg durante 4 anos

Eventos urológicos	Porcentagem de pacientes		Redução do risco
	Placebo (n= 1.503)	Finasterida 5 mg (n= 1.513)	
Cirurgia ou retenção urinária aguda	13,2%	6,6%	51%*
Cirurgia†	10,1%	4,6%	55%*
RTUP	8,3%	4,2%	49%*
Retenção urinária aguda	6,6%	2,8%	57%*

† Cirurgia relacionada à HPB

* $p < 0,001$

Efeito sobre o escore dos sintomas

Nos dois estudos fase III, de 1 ano de duração, a média do escore de sintomas totais diminuiu em relação à fase inicial logo na 2ª semana. Em comparação com o placebo, observou-se melhora significativa dos sintomas no 7º e no 10º meses destes estudos. Embora tenha sido observada melhora precoce dos sintomas urinários em alguns pacientes, um estudo terapêutico, de pelo menos 6 meses, foi em geral necessário para avaliar se uma resposta benéfica no alívio dos sintomas foi alcançada. A melhora dos sintomas de HPB manteve-se durante todo o primeiro ano e por mais outros 5 anos nos estudos de extensão.

Os pacientes do estudo PLESS, de 4 anos, apresentavam sintomas moderados a graves na fase inicial (média de aproximadamente 15 pontos, em escala de 0 a 34 pontos). Entre aqueles que permaneceram na terapia durante os 4 anos do estudo, foi observada melhora de 3,3 pontos no escore dos sintomas com a finasterida 5 mg em comparação

com uma melhora de 1,3 ponto observada no grupo placebo ($p < 0,001$). Ficou evidente uma melhora do escore dos sintomas no 1º ano nos pacientes tratados com a finasterida 5 mg e esta melhora continuou até o 4º ano. Em contrapartida, os pacientes que receberam placebo apresentaram melhora no escore de sintomas no primeiro ano, porém apresentaram piora após este período. Os pacientes com sintomas moderados a graves na fase inicial tiveram tendência a apresentar melhora superior de escore dos sintomas.

Efeito sobre a velocidade máxima de fluxo urinário

Nos dois estudos fase III, de 1 ano de duração, a velocidade máxima de fluxo urinário aumentou de forma significativa na 2ª semana, em comparação com a fase inicial. Comparado com o placebo, observou-se aumento significativo no 4º e no 7º meses. Este efeito manteve-se durante todo o primeiro ano e por mais 5 anos dos estudos de extensão.

No estudo PLESS, de 4 anos, houve uma nítida separação entre os grupos de tratamento em relação à velocidade máxima de fluxo urinário a favor de finasterida 5 mg no 4º mês, que se manteve durante todo o estudo. A média da velocidade máxima de fluxo urinário na fase inicial foi de aproximadamente 11 mL/s nos dois grupos de tratamento. Entre os pacientes que permaneceram na terapia durante todo o estudo e apresentaram dados avaliáveis de fluxo urinário, a finasterida 5 mg aumentou a velocidade máxima de fluxo urinário em 1,9 mL/s em comparação com um aumento de 0,2 mL/s observado no grupo placebo.

Efeito sobre o volume da próstata

Nos dois estudos fase III, de 1 ano de duração, a média do volume da próstata na fase inicial variou de 40 a 50 cc. Nos dois estudos, o volume da próstata foi reduzido de forma significativa em comparação com a fase inicial e com o placebo na primeira avaliação (3 meses). Este efeito manteve-se durante todo o primeiro ano e por mais 5 anos dos estudos de extensão.

No estudo PLESS, de 4 anos, o volume da próstata foi avaliado anualmente por ressonância magnética (RMI) em um subgrupo de pacientes ($n = 284$). Nos pacientes tratados com a finasterida 5 mg, o volume da próstata foi reduzido, tanto em comparação com a fase inicial como com o tratamento com placebo durante todo o período de 4 anos do estudo. Dos pacientes do subgrupo de RMI, que permaneceram em terapia durante todo o estudo, a finasterida 5 mg diminuiu o volume da próstata em 17,9% (de 55,9 cc na fase inicial para 45,8 cc após 4 anos) em comparação com um aumento de 14,1% (de 51,3 cc para 58,5 cc) do grupo placebo ($p < 0,001$).

Volume da próstata como indicador da resposta terapêutica

Uma metanálise que combinou dados de 1 ano de sete estudos duplo-cegos e controlados com placebo, com desenhos semelhantes, envolvendo 4.491 pacientes com HPB sintomática, demonstrou que, nos pacientes tratados com finasterida 5 mg, a magnitude da resposta dos sintomas e o nível de melhora da velocidade máxima de fluxo urinário foram maiores em pacientes com próstata aumentada (aproximadamente ≥ 40 cc) na fase inicial.

Outros estudos clínicos

Os efeitos urodinâmicos da finasterida no tratamento da obstrução da vazão da bexiga decorrente de HPB foram avaliados por meio de técnicas invasivas, em um estudo duplo-cego e controlado com placebo, de 24 semanas de duração, que envolveu 36 pacientes com sintomas moderados a graves de obstrução urinária e velocidade

máxima de fluxo urinário < 15 mL/s. Os pacientes tratados com 5 mg de finasterida demonstraram alívio da obstrução, conforme evidenciado através da melhora significativa da pressão detrusora e do aumento da média de velocidade de fluxo, em comparação com aqueles que receberam placebo.

Um estudo duplo-cego e controlado com placebo, de um ano de duração, avaliou por ressonância magnética o efeito da finasterida sobre o volume das zonas periféricas e periuretrais da próstata em 20 homens com HPB. Os pacientes tratados com a finasterida, ao contrário dos que receberam placebo, apresentaram redução significativa ($11,5 \pm 3,2$ cc [SE]) do tamanho total da glândula, em grande parte em razão de uma redução ($6,2 \pm 3$ cc) do tamanho da zona periuretral. Uma vez que a zona periuretral é responsável pela obstrução do fluxo, esta redução pode ser responsável pela resposta clínica benéfica observada nesses pacientes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Finasterida 5 mg, um composto sintético 4-azasteroide, é um inibidor específico da 5α -redutase tipo II, uma enzima intracelular que metaboliza a testosterona no andrógeno mais potente, a di-hidrotestosterona (DHT). Na hiperplasia prostática benigna, o aumento da glândula prostática depende da conversão da testosterona em DHT dentro da próstata. Finasterida 5 mg é altamente eficaz na redução da DHT circulante e intraprostática. A finasterida não tem afinidade pelo receptor androgênico.

No Estudo de segurança e eficácia em longo prazo da finasterida 5 mg (*Long-Term Efficacy and Safety Study* – PLESS), avaliou-se o efeito da terapia com a finasterida 5 mg sobre os eventos urológicos relacionados à HPB (intervenção cirúrgica [por exemplo, ressecção transuretral da próstata e prostatectomia] ou retenção urinária aguda com necessidade de cateterização), durante 4 anos, em 3.016 pacientes com sintomas moderados a graves de HPB. Nesse estudo duplo-cego, randômico, controlado com placebo e multicêntrico, o tratamento com a finasterida 5 mg reduziu o risco total de eventos urológicos em 51%, sendo também associado à regressão acentuada e mantida do volume da próstata, ao aumento mantido do fluxo urinário máximo e à melhora dos sintomas.

Farmacologia clínica

A HPB ocorre na maioria dos homens que atingem 50 anos de idade e sua prevalência aumenta com o aumento da idade. Estudos epidemiológicos sugerem que o aumento da próstata está associado com o aumento de 3 vezes do risco de retenção urinária aguda e cirurgia da próstata. Homens com próstatas aumentadas também apresentam 3 vezes mais probabilidade de apresentar sintomas urinários moderados a graves ou redução do fluxo urinário do que homens com próstatas menores.

O desenvolvimento e aumento da próstata e subsequente HPB é dependente de um potente androgênio, a di-hidrotestosterona (DHT). A testosterona, secretada pelos testículos e glândulas adrenais, é convertida rapidamente a DHT pela 5α -redutase tipo II, predominantemente na próstata, no fígado e na pele, onde se liga preferencialmente aos núcleos da células desses tecidos.

A finasterida é um inibidor competitivo da 5α -redutase tipo II humana, com a qual forma lentamente um complexo enzimático estável. O *turnover* deste complexo é extremamente lento ($t_{1/2} \sim 30$ dias). *In vitro* e *in vivo*, demonstrou-se que a finasterida é um inibidor específico da 5α -redutase tipo II e não apresenta afinidade pelo receptor androgênico.

Uma dose única de 5 mg de finasterida proporcionou rápida redução da concentração sérica de DHT, observando-se efeito máximo após 8 horas. Enquanto os níveis

plasmáticos da finasterida variaram em 24 horas, os níveis séricos de DHT permaneceram constantes durante este período, indicando que as concentrações plasmáticas do fármaco não estão diretamente correlacionadas com as concentrações plasmáticas de DHT.

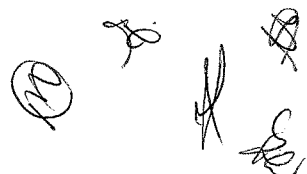
Nos pacientes com HPB, a finasterida, administrada por 4 anos na dose de 5 mg/dia, reduziu as concentrações circulantes de DHT em aproximadamente 70% e foi associada a uma redução mediana do volume da próstata de aproximadamente 20%. Além disso, os níveis de antígeno específico prostático (PSA) foram reduzidos em 50% em relação aos valores obtidos na fase inicial, sugerindo redução do crescimento da célula epitelial da próstata. A supressão dos níveis de DHT e a regressão da próstata hiperplásica, associada à diminuição dos níveis de PSA, foram mantidos nos estudos de até 4 anos. Nestes estudos, os níveis circulantes de testosterona aumentaram aproximadamente 10% a 20%, permanecendo dentro do intervalo fisiológico.

Ao se administrar a finasterida 5 mg por 7 a 10 dias a pacientes que seriam submetidos à prostatectomia, o medicamento causou redução de DHT intraprostática de aproximadamente 80%. As concentrações intraprostáticas de testosterona aumentaram até 10 vezes em relação aos níveis pré-tratamento.

Em voluntários saudáveis tratados com a finasterida 5 mg por 14 dias, a descontinuação da terapia resultou no retorno dos valores de DHT aos níveis pré-tratamento em aproximadamente 2 semanas. Nos pacientes tratados por três meses, o volume da próstata, que diminuiu aproximadamente 20%, retornou próximo ao valor da fase inicial após aproximadamente três meses da descontinuação da terapia.

A finasterida não apresentou efeito sobre os níveis circulantes de cortisol, estradiol, prolactina, hormônio estimulante da tireoide ou tiroxina em comparação com o placebo. Não se observou efeito clinicamente significativo sobre o perfil lipídico (isto é, colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade, lipoproteínas de alta densidade e triglicérides) ou sobre a densidade mineral óssea. Observou-se aumento de aproximadamente 15% do hormônio luteinizante (LH) e de 9% do hormônio folículo-estimulante (FSH) nos pacientes tratados por 12 meses; no entanto, estes níveis permaneceram dentro do intervalo fisiológico. O estímulo do hormônio de liberação da gonadotrofina (GnRH), nos níveis de LH ou FSH, não foi alterado, indicando que o controle regulatório do eixo hipofisário-testicular não foi afetado. O tratamento com a finasterida 5 mg por 24 semanas, para avaliar os parâmetros de sêmen em voluntários saudáveis do sexo masculino, não revelou efeitos clinicamente significativos sobre a concentração, motilidade, morfologia ou pH do esperma. Observou-se redução mediana de 0,6 mL do volume ejaculado, com redução concomitante de esperma total por ejaculação; estes parâmetros permaneceram dentro do intervalo normal e foram reversíveis com a descontinuação da terapia.

A finasterida parece ter inibido tanto o metabolismo do esteróide C₁₉ como o do C₂₁ e, conseqüentemente, parece ter apresentado efeito inibitório sobre as atividades hepática e periférica da 5 α -redutase tipo II. Os níveis séricos dos metabólitos da DHT – androstenediol glicuronida e androsterona glicuronida – também apresentaram redução significativa. Este padrão metabólico é semelhante ao observado em indivíduos com deficiência genética de 5 α -redutase tipo II, que apresentam níveis acentuadamente diminuídos de DHT e próstatas pequenas, não desenvolvendo HPB. Estes indivíduos apresentam defeitos urogenitais ao nascerem e anormalidades bioquímicas, porém não apresentam outros distúrbios clinicamente importantes em decorrência da deficiência da 5 α -redutase tipo II.

(M) 

Farmacocinética

Após dose oral de ^{14}C -finasterida em homens, 39% da dose foi excretada na urina na forma de metabólitos (praticamente, não foi excretado nenhum fármaco na forma inalterada na urina) e 57% da dose total foram excretados nas fezes. Neste estudo, foram identificados dois metabólitos da finasterida, que possuem apenas uma pequena fração da atividade inibitória da 5α -redutase da finasterida.

Em relação a uma dose intravenosa de referência, a biodisponibilidade oral da finasterida é de aproximadamente 80%. A biodisponibilidade não é afetada pela presença de alimentos. São atingidas concentrações plasmáticas máximas de finasterida aproximadamente duas horas após a administração e a absorção é completa após seis a oito horas. A finasterida apresenta meia-vida de eliminação plasmática média de seis horas. A taxa de ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 93%. O *clearance* plasmático e o volume de distribuição da finasterida são de aproximadamente 165 mL/min e 76 litros, respectivamente.

Um estudo de doses múltiplas demonstrou lento acúmulo de pequenas quantidades de finasterida ao longo do tempo. Após a administração diária de 5 mg/dia, as concentrações plasmáticas de vale no estado de equilíbrio da finasterida são estimadas entre 8 e 10 ng/mL e permaneceram estáveis ao longo do tempo.

A velocidade de eliminação da finasterida é ligeiramente diminuída em idosos. Com o avançar da idade, a meia-vida média é prolongada, passando de aproximadamente 6 horas, em homens entre 18 e 60 anos, para 8 horas, em homens com mais de 70 anos de idade. Este achado não representa significância clínica e, conseqüentemente, não é recomendada redução da dose.

Em pacientes com insuficiência renal crônica, cujos *clearance* de creatinina variaram de 9 a 55 mL/min, a disposição de uma dose única de ^{14}C -finasterida não foi diferente da de voluntários saudáveis. A taxa de ligação a proteínas também não foi diferente em pacientes com insuficiência renal. Uma parte dos metabólitos, que normalmente é excretada por via renal, foi excretada nas fezes. Portanto, parece que a excreção fecal aumenta proporcionalmente conforme reduz a excreção urinária dos metabólitos. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal não dialisados.

A finasterida foi recuperada no fluido cérebro-espinhal dos pacientes tratados por um período de 7 a 10 dias com a finasterida, porém o fármaco não parece se concentrar preferencialmente no fluido cérebro-espinhal. A finasterida também foi recuperada no fluido seminal dos indivíduos tratados com 5 mg/dia de finasterida 5 mg. A quantidade de finasterida no fluido seminal foi 50 a 100 vezes menor que a dose de finasterida (5 μg) que não apresentou efeito sobre os níveis circulantes de DHT em adultos (veja também **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES/Desenvolvimento**).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Finasterida 5 mg não é indicada para mulheres e crianças.

Finasterida 5 mg é contraindicada nos seguintes casos:

- hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres e crianças.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:**

Gravidez: Exposição à finasterida - Risco para os fetos do sexo masculino).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com grandes volumes urinários residuais e/ou fluxo urinário drasticamente reduzido deverão ser cuidadosamente monitorados quanto à uropatia obstrutiva.

Efeitos no PSA e detecção de câncer de próstata

Ainda não foi demonstrado nenhum benefício clínico em pacientes com câncer de próstata tratados com finasterida 5 mg. Em estudos clínicos controlados, os pacientes com HPB e níveis elevados de PSA foram monitorados com dosagens em série de PSA e biópsias da próstata. Nesses estudos de HPB, a finasterida 5 mg aparentemente não alterou a taxa de detecção de câncer de próstata. Além disso, a incidência total de câncer de próstata não foi significativamente diferente em pacientes tratados com a finasterida 5 mg ou placebo.

Antes de iniciar o tratamento com finasterida 5 mg e periodicamente durante o tratamento, recomenda-se realizar exame da próstata por meio do toque retal, bem como outras avaliações para detecção de câncer. A concentração de PSA no soro também é utilizada para a detecção do câncer de próstata. Em geral, um valor inicial de PSA > 10 ng/mL (*Hybritech*) indica a necessidade de outros exames complementares e eventual biópsia; quando os níveis de PSA situam-se entre 4 e 10 ng/mL, aconselha-se avaliações adicionais. Há considerável superposição nos níveis de PSA em homens com e sem câncer de próstata; portanto, em homens com HPB, valores de PSA na faixa normal de referência não descartam câncer de próstata, independentemente do tratamento com finasterida 5 mg. Um valor basal de PSA < 4 ng/mL não exclui a possibilidade de câncer de próstata.

A finasterida 5 mg reduz as concentrações séricas de PSA em cerca de 50% em pacientes com HPB, mesmo na presença de câncer de próstata. Esta redução, previsível em toda a faixa de valores de PSA (embora possam ocorrer variações individuais), deve ser considerada ao se avaliar os resultados do exame de PSA e não exclui a presença concomitante de câncer de próstata. A análise dos resultados do exame de PSA de mais de 3.000 pacientes envolvidos no estudo PLESS (duplo-cego, controlado com placebo, com duração de 4 anos) confirmou que, em pacientes típicos tratados com a finasterida 5 mg durante pelo menos seis meses, os valores de PSA deveriam ser duplicados para comparação com a variação normal em pacientes não tratados. Este ajuste preserva a sensibilidade e a especificidade do teste de PSA e mantém sua capacidade de detectar câncer de próstata.

Qualquer aumento sustentado dos níveis de PSA em pacientes tratados com a finasterida deve ser cuidadosamente avaliado e deve-se, inclusive, considerar a possibilidade de não adesão ao tratamento com finasterida 5 mg.

A porcentagem de PSA livre (razão PSA livre/total) não é diminuída significativamente pela finasterida 5 mg, que permanece constante mesmo sob a influência do medicamento. Quando a porcentagem de PSA livre é utilizada como auxiliar na detecção do câncer de próstata, não é necessário ajuste para seu valor.

Gravidez e lactação - Categoria de risco: X

Finasterida 5 mg é contraindicada para mulheres grávidas ou em idade fértil (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

Por causa da sua capacidade de inibir a conversão da testosterona a di-hidrotestosterona, os inibidores da 5 α -redutase, entre eles a finasterida, podem causar anormalidades da genitália externa de fetos do sexo masculino quando administrados a mulheres grávidas.

Exposição à finasterida - Risco para os fetos do sexo masculino: Mulheres não devem manusear comprimidos esfarelados ou quebrados de finasterida 5 mg quando estiverem grávidas ou se houver possibilidade de gravidez, porque a finasterida pode ser absorvida e causar danos para o feto do sexo masculino (veja **Gravidez e lactação**). Os

comprimidos de finasterida 5 mg são revestidos, o que impede o contato com o ingrediente ativo durante o manuseio normal, desde que os comprimidos não estejam quebrados ou esfarelados.

Finasterida 5 mg não é indicada para mulheres.

Não se sabe se a finasterida é excretada no leite materno.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico para esses pacientes, embora estudos de farmacocinética tenham demonstrado certa diminuição da eliminação da finasterida em pacientes com mais de 70 anos de idade.

Crianças

Finasterida 5 mg não é indicada para crianças. A eficácia e a segurança em crianças não foram estabelecidas.

Carcinogênese e mutagênese

Não houve evidência de efeito carcinogênico em um estudo em ratos, de 24 meses de duração, que receberam doses de até 320 mg/kg/dia de finasterida (3.200 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos).

Em um estudo de carcinogenicidade em camundongos, de 19 meses de duração, observou-se aumento estatisticamente significativo ($p \leq 0,05$) na incidência de adenoma testicular de células de Leydig com uma dose de 250 mg/kg/dia (2.500 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos); não foram observados adenomas em camundongos que receberam 2,5 ou 25 mg/kg/dia (25 e 250 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos, respectivamente).

A administração de uma dose de 25 mg/kg/dia a camundongos e de doses ≥ 40 mg/kg/dia a ratos (250 e ≥ 400 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos, respectivamente) causou aumento da incidência de hiperplasia das células de Leydig. Demonstrou-se correlação positiva entre as alterações proliferativas das células de Leydig e o aumento dos níveis de hormônio luteinizante (LH) (2-3 vezes acima do controle), observados com as duas espécies de roedores tratadas com altas doses de finasterida, sugerindo que as alterações das células de Leydig são consequência de níveis séricos elevados de LH e não de um efeito direto da finasterida.

Não foram observadas alterações das células de Leydig relacionadas ao fármaco, tanto em ratos ou cães tratados com finasterida durante 1 ano com doses de 20 mg/kg/dia e 45 mg/kg/dia (200 e 450 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos, respectivamente), como em camundongos tratados durante 19 meses com uma dose de 2,5 mg/kg/dia (25 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos).

Não se observou evidências de mutagênese em ensaios *in vitro* de mutagênese bacteriana, de mutagênese em células de mamíferos ou de eluição alcalina. Em ensaio *in vitro* de aberração cromossômica, quando células de ovário de hamster chinesa foram tratadas com altas concentrações de finasterida (450-500 μmol), ocorreu discreto aumento de aberrações cromossômicas. Essas concentrações correspondem a 4.000-5.000 vezes a concentração plasmática máxima obtida com a dose total de 5 mg em humanos. Além disso, as concentrações (450-550 μmol) utilizadas nos estudos *in vitro* não podem ser atingidas em um sistema biológico. Em um ensaio *in vivo* de aberração cromossômica em camundongos, não se observou aumentos de aberrações cromossômicas relacionados ao tratamento com a finasterida na dose máxima tolerada (250 mg/kg/dia; 2.500 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos).

①

✍

✍
✍
✍

Reprodução

Em coelhos sexualmente maduros, tratados com 80 mg/kg/dia de finasterida (800 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos) durante até 12 semanas, não se observaram efeitos sobre fertilidade, contagem de espermatozoides ou volume ejaculado.

Em ratos sexualmente maduros, tratados com a mesma dose de finasterida, não se observaram efeitos significativos sobre a fertilidade após 6 ou 12 semanas de tratamento; contudo, quando o tratamento foi prolongado até 24 ou 30 semanas, houve aparente redução da fertilidade e da fecundidade, assim como decréscimo significativo dos pesos das vesículas seminais e da próstata. Todos os efeitos foram reversíveis 6 semanas após a interrupção do tratamento.

A redução da fertilidade de ratos tratados com a finasterida é decorrente do efeito desse fármaco sobre os órgãos sexuais acessórios (próstata e vesículas seminais), que resulta na não formação do tampão seminal. O tampão seminal é essencial para a fertilidade normal em ratos, porém, irrelevante para o homem, que não forma tampão copulatório. Não se observou efeito relacionado ao fármaco sobre os testículos ou sobre o desempenho sexual de ratos e coelhos.

Desenvolvimento

Observou-se desenvolvimento de hipospádia dose-dependente nos fetos machos de ratas prenhes que receberam 100 µg/kg/dia a 100 mg/kg/dia de finasterida (1 a 1.000 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos) a uma incidência de 3,6% a 100%. Além disso, as ratas prenhes geraram fetos machos com próstatas e vesículas seminais com pesos reduzidos, separação retardada do prepúcio e aumento transitório do mamilo, quando receberam doses de finasterida ≥ 30 µg/kg/dia ($\geq 30\%$ a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos), e distância anogenital reduzida, quando a finasterida foi administrada em doses ≥ 3 µg/kg/dia ($\geq 3\%$ da dose de 5 mg/dia recomendada para humanos). O período crítico para a indução desses efeitos situa-se entre o 16º e o 17º dia de gestação em ratos.

As alterações descritas acima constituem efeitos farmacológicos esperados dos inibidores da 5 α -redutase tipo II. Muitas delas, como a hipospádia, observadas em ratos expostos à finasterida *in utero*, são semelhantes àquelas relatadas em recém-nascidos do sexo masculino com deficiência genética da 5 α -redutase tipo II. Não se observou efeitos sobre a prole do sexo feminino exposta a qualquer dose de finasterida *in utero*.

A administração de finasterida (3 mg/kg/dia; 30 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos) a ratas prenhes, durante o final da gestação e no período de lactação, resulta em leve redução da fertilidade na primeira geração de feto macho. Não se observou anormalidades do desenvolvimento na primeira geração de machos e fêmeas resultantes do cruzamento de ratos machos tratados com a finasterida (80 mg/kg/dia; 800 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos) com ratas não tratadas.

Não se observaram evidências de malformação em fetos de coelhos expostos *in utero* a doses de até 100 mg/kg/dia de finasterida (1.000 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos) entre o 6º e o 18º dia de gestação.

Os efeitos *in utero* da exposição à finasterida, durante o período embrionário e de desenvolvimento fetal, foram avaliados em macacos rhesus (entre o 20º e o 100º dia de gestação), espécie cujo desenvolvimento pode predizer o desenvolvimento em humanos com mais acuidade do que o observado em ratos ou coelhos. A administração intravenosa de finasterida a macacas prenhes em doses tão altas quanto 800 ng/dia (pelo menos 60 a 120 vezes a mais alta exposição estimada de mulheres grávidas ao sêmen de

homens tratados com 5 mg/dia de finasterida) não provocou anormalidades nos fetos machos.

Confirmando a relevância do modelo rhesus para o desenvolvimento fetal humano, a administração oral de uma dose muito alta de finasterida (2 mg/kg/dia; 20 vezes a dose de 5 mg/dia recomendada para humanos ou aproximadamente 1-2 milhões de vezes a mais alta exposição estimada ao sêmen de homens tratados com 5 mg/dia de finasterida) a macacas grávidas resultou em anormalidades da genitália externa de fetos machos. Em qualquer dose, nenhuma outra anormalidade foi observada em fetos machos e nenhuma anormalidade relacionada à finasterida foi observada em fetos fêmeas.

Dirigir ou operar máquinas: Finasterida 5 mg não afeta a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A finasterida 5 mg não parece afetar significativamente o sistema enzimático metabolizador de medicamentos ligado ao citocromo P-450. Em seres humanos, foram testados os seguintes compostos: propranolol, digoxina, gliburida, varfarina, teofilina e antipirina, não sendo verificadas interações clinicamente significativas com nenhum deles.

Outras terapias concomitantes

Embora não tenham sido realizados estudos específicos de interação, a finasterida 5 mg foi utilizada em estudos clínicos concomitantemente com inibidores da ECA, paracetamol, ácido acetilsalicílico, alfabloqueadores, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, nitratos, diuréticos, antagonistas H₂, inibidores da HMG-CoA redutase, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), quinolonas e benzodiazepínicos; não foi observada evidência de interações adversas clinicamente significativas com nenhum desses agentes.

Exames laboratoriais

Efeitos sobre os níveis de PSA

As concentrações séricas de PSA estão correlacionadas com a idade do paciente e o volume da próstata e este está correlacionado com a idade do paciente. Ao se avaliar o teste de PSA, **deve-se ter em mente que os níveis de PSA diminuem em pacientes tratados com finasterida 5 mg.** Na maioria dos pacientes, observa-se rápida redução nos níveis de PSA nos primeiros meses de terapia, que, a partir daí, estabilizam-se em um novo valor basal; os valores pós-tratamento aproximam-se da metade dos valores anteriores ao tratamento. Desse modo, em pacientes típicos tratados com finasterida 5 mg durante pelo menos seis meses, os valores do PSA devem ser duplicados para comparação com a variação normal em pacientes não tratados. Para interpretação clínica, veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Efeitos no PSA e Detecção de câncer de próstata.**

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade, para minimizar a possibilidade de alteração da cor dos comprimidos com o tempo.

Mulheres grávidas ou que possam estar grávidas não devem manusear comprimidos esfarelados ou quebrados de finasterida 5 mg porque esta pode ser absorvida e causar danos para o feto do sexo masculino (veja **CONTRAINDICAÇÕES,**

P

P

P

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Gravidez e lactação; Exposição à finasterida - Risco para os fetos do sexo masculino).

Prazo de validade: 24 meses após a 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.

Aparência: Comprimido revestido amarelo, redondo, biconvexo, sulcado em um dos lados.

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 posologia recomendada é de 1 comprimido de 5 mg diariamente, com ou sem alimentos.

Posologia na insuficiência renal

Não é necessário ajuste posológico para pacientes com graus variados de insuficiência renal (depuração de creatinina de até 9 mL/min), pois os estudos de farmacocinética não indicaram qualquer alteração da biodisponibilidade da finasterida.

Posologia em idosos

Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos, embora estudos de farmacocinética tenham demonstrado certa diminuição na eliminação da finasterida em pacientes com mais de 70 anos de idade.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A finasterida 5 mg é bem tolerada.

No estudo PLESS, a segurança e a eficácia da finasterida 5 mg foram avaliadas em 1.524 pacientes tratados com 5 mg/dia e em 1.516 pacientes que receberam placebo durante 4 anos. O tratamento foi descontinuado por 4,9% dos pacientes (n= 74) em razão de efeitos adversos associados à finasterida 5 mg em comparação com 3,3% (n = 50) que receberam placebo. Um total de 3,7% dos pacientes (n = 57) tratados com finasterida 5 mg e 2,1% (n = 32) dos que receberam placebo descontinuou a terapia por causa de efeitos adversos relacionados à função sexual, que foram os efeitos adversos mais frequentemente relatados.

As únicas reações adversas clínicas consideradas pelo investigador como possível, provável ou definitivamente relacionadas ao medicamento, cuja incidência com finasterida 5 mg foi $\geq 1\%$ maior do que com o placebo durante os 4 anos do estudo, foram as relacionadas à função sexual, queixas relacionadas relativas às mamas e erupções cutâneas. No primeiro ano do estudo, as seguintes reações adversas comuns ($> 1/100$ e $\leq 1/10$) foram relatadas: impotência (finasterida 5 mg 8,1% vs. placebo 3,7%); e diminuição da libido (finasterida 5 mg 6,4% vs. placebo 3,4%). Adicionalmente, a seguinte experiência adversa incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$) foi relatada: distúrbios da ejaculação (finasterida 5 mg 0,8% vs. placebo 0,1%). No 2º e no 4º ano do estudo, a incidência desses três efeitos não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento. As incidências cumulativas no 2º e no 4º ano foram: impotência (5,1% com finasterida 5 mg; 5,1% com placebo); diminuição da libido (2,6%; 2,6%) e distúrbios da ejaculação (0,2%; 0,1%). No primeiro ano do estudo, diminuição do volume ejaculado foi comumente ($> 1/100$ e $\leq 1/10$) relatado em 3,7% e 0,8% dos pacientes tratados com finasterida 5 mg e placebo, respectivamente; no 2º e no 4º ano, a

incidência cumulativa foi de 1,5% com finasterida 5 mg e de 0,5% com placebo. No primeiro ano do estudo as seguintes reações adversas incomuns ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$) também foram relatadas: ginecomastia (finasterida 5 mg 0,5% vs. placebo 0,1%), aumento da sensibilidade das mamas (finasterida 5 mg 0,4% vs. placebo 0,1%) e erupção cutânea (finasterida 5 mg 0,5% vs. placebo 0,2%). No 2º e no 4º ano, as incidências cumulativas foram: ginecomastia (1,8%; 1,1%), aumento da sensibilidade da mama (0,7%; 0,3%) e erupção cutânea (0,5%; 0,1%).

O perfil de experiências adversas nos estudos fase III controlados com placebo, com 1 ano de duração e nas extensões de 5 anos, incluindo 853 pacientes tratados durante 5 a 6 anos, foi semelhante ao relatado no 2º e no 4º ano do estudo PLESS. Não há evidência de aumento de experiências adversas com o aumento da duração do tratamento com finasterida 5 mg. A incidência de novas experiências adversas sexuais relacionadas ao medicamento diminuiu com a continuidade do tratamento.

Outros dados de longa duração

Em um estudo de 7 anos, controlado com placebo, que envolveu 18.882 homens saudáveis, dos quais 9.060 tinham dados disponíveis de biópsia de próstata para análise, foi detectado câncer de próstata em 803 homens tratados com finasterida 5 mg (18,4%) e 1.147 homens que recebiam placebo (24,4%). No grupo de finasterida 5 mg, 280 homens (6,4%) tiveram câncer de próstata detectado por biópsia de agulha com escore de Gleason 7-10 vs. 237 homens (5,1%) no grupo placebo. Análises adicionais sugerem que o aumento na prevalência elevada de câncer de próstata observado no grupo de finasterida 5 mg pode ser explicado por viés de detecção devido ao efeito da finasterida 5 mg no volume da próstata. Do total de casos de câncer de próstata diagnosticado neste estudo, aproximadamente 98% foram classificados como intracapsular (estágio clínico T1 ou T2) no diagnóstico. O significado clínico de dados Gleason 7-10 é desconhecido.

Câncer de mama

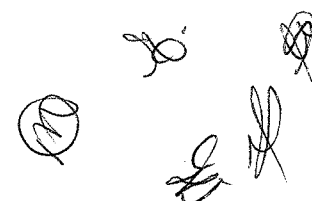
Durante os 4 a 6 anos do estudo MTPOS, comparativo e controlado com placebo, que envolveu 3.047 homens, foram detectados 4 casos de câncer de mama em homens tratados com finasterida, mas nenhum caso em homens não tratados com finasterida. Durante os 4 anos do estudo PLESS, controlado com placebo, foram detectados 2 casos de câncer de mama em homens tratados com placebo, mas nenhum caso nos homens tratados com finasterida. Durante o estudo de 7 anos, controlado com placebo, Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), que envolveu 18.882, foi detectado um caso de câncer de mama em homens tratados com finasterida e um caso de câncer de mama em homens tratados com placebo. Houve relatos pós-comercialização de câncer de mama com o uso de finasterida. A relação entre o uso prolongado de finasterida e neoplasia de mama masculina é atualmente desconhecida.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas adicionais foram reportadas em uso pós-comercialização com finasterida 5 mg e/ou finasterida em baixas doses. Como estas reações são relatadas voluntariamente, nem sempre é possível estimar a frequência ou estabelecer um relacionamento causal à exposição da droga.

Após a comercialização, foram relatados os seguintes efeitos adversos:

- reações de hipersensibilidade tais como prurido, urticária e angioedema (incluindo edema dos lábios, língua, garganta e face);
- depressão;



- diminuição da libido que continua após a descontinuação do tratamento;
- disfunção sexual (disfunção erétil e distúrbio da ejaculação) que continua após descontinuação do tratamento, dor testicular, infertilidade masculina e/ou baixa qualidade do sêmen. A normalização ou melhoria da qualidade do sêmen tem sido relatada após a descontinuação da finasterida.

Achados dos testes laboratoriais

Ao se avaliar o exame de PSA, deve-se considerar que os níveis de PSA diminuem em pacientes tratados com finasterida 5 mg (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Não foram observadas outras diferenças nos parâmetros laboratoriais entre os pacientes tratados com placebo ou finasterida 5 mg.

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

Alguns pacientes receberam doses únicas de finasterida de até 400 mg e doses múltiplas de até 80 mg/dia durante três meses, sem que fossem observados efeitos adversos. Não há recomendação de qualquer terapia específica para a superdose com finasterida 5 mg.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0089.0337

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099 - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº de lote e datas de fabricação e validade: vide cartucho.



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 26/04/2016.

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner.

Finasterida 5 mg - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
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
23/11/2016		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/11/2016		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP & VPS::Dizeres legais (Farmacêutico Responsável) Harmonizada com bula padrão publicada em 26/04/16.	VP/VPS	comprimidos revestidos 5 mg
27/02/2015	0179831/15-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/02/2015	0179831/15-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP/VPS: Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	comprimidos revestidos 5 mg
14/01/2014	0027760/14-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	14/01/2014	0027760/14-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial). Atualização de texto conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico da Anvisa em 16/10/13.	VP/VPS	comprimidos revestidos 5 mg

013534

 hipolabor

408

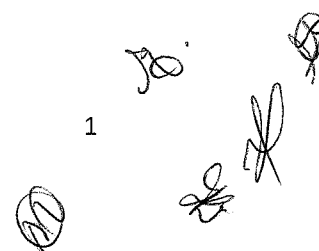
Eskavit
(Fitomenadiona)

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

10mg/mL

1



Eskavit
fitomenadiona

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Injetável

APRESENTAÇÃO:

10mg/mL- Caixa contendo 50ampolas de 1mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • I.M/S.C

COMPOSIÇÃO:

Cada mL de solução injetável contém:

fitomenadiona.....	10mg
Veículo q.s.p.....	1 mL

(soluto, glicose anidra, álcool benzílico, ácido clorídrico água de osmose reversa)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Eskavit (fitomenadiona) é indicado nos distúrbios de coagulação descritos abaixo por falha na formação dos fatores II, VII, IX e X provocada pela deficiência da vitamina K ou quando há interferência na atividade dessa vitamina.

Eskavit(fitomenadiona) injetável é indicado para:

- Profilaxia e Tratamento da Doença hemorrágica do recém-nascido;
- Hipoprotrombinemia induzida por anticoagulantes (cumarina ou derivados da indanediona);
- Hipoprotrombinemia induzida por outras drogas (terapia antibacteriana);
- Outras causas de hipoprotrombinemia, demonstrando que o resultado é devido a interferência com o metabolismo da vitamina K (por exemplo: salicilatos);
- Deficiência de Vitamina K (fatores limitantes da absorção ou síntese da vitamina K, por exemplo, icterícia obstrutiva, fistula biliar, caquexia, colite ulcerativa, doença celíaca, ressecção intestinal, fibrose cística do pâncreas e enterite regional);

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Sutoretal⁽¹⁾ publicaram na Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia que o Sangramento por Deficiência de Vitamina K (também conhecido como Doença Hemorrágica do Recém-Nascido) é um sangramento devido a atividade inadequada dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K (II, VII, IX e X), corrigíveis por substituição de vitamina K. Em uma criança com sangramento, um tempo de protrombina prolongado com um nível de fibrinogênio normal e contagem de plaquetas é praticamente diagnóstico de Sangramento por Deficiência de Vitamina K; a rápida correção do tempo de protrombina e/ou a cessação do sangramento após a administração de vitamina K são confirmativos.

A anticoagulação com antivitaminicos K é muito eficaz para prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos. Entretanto, questões ainda persistem sobre os riscos e gerenciamento de uma anticoagulação exagerada. Para a reversão da anticoagulação excessiva por varfarina, a retirada dos antivitaminicos K, a administração parenteral de vitamina K, complexo de protrombina ou plasma congelado fresco podem ser utilizados, dependendo do excesso da anticoagulação, a existência de sítios ativos de sangramentos, as características dos pacientes e a indicação dos antivitaminicos K. Em pacientes com excesso de anticoagulação, a vitamina K objetiva uma redução rápida da Razão Normalizada Internacional (INR) para uma faixa segura para reduzir o risco de sangramento maior e conseqüentemente não expor o paciente ao risco de tromboembolismo devido à correção excessiva, resistência aos antivitaminicos K ou uma reação alérgica a medicação. O risco de sangramento aumenta drasticamente quando a INR ultrapassa 4.0-6.0, apesar do risco absoluto de sangramento permanecer razoavelmente baixo, menor que 5.5/1000 por dia. As características dos pacientes, incluindo idade avançada, hipertensão tratada, histórico de infarto e uso concomitante de várias drogas, afetam o risco de sangramento. O risco absoluto de tromboembolismo associado à correção excessiva parece estar na mesma faixa do risco de sangramento devido à anticoagulação excessiva. O uso de vitamina K em pacientes com anticoagulação excessiva por varfarina reduz excessivamente a INR elevada mais rapidamente do que apenas retirar a varfarina⁽²⁾.

De acordo com *Yvonne et al*⁽³⁾, o status de vitamina K de um indivíduo e concomitantemente os fatores de risco relacionados a doenças subjacentes determinam a probabilidade de hipoprotrombinemia e sangramento em pacientes que necessitam de antibióticos. Pacientes com alto risco devem ser identificados e monitorados mais agressivamente ou então a eles deve ser administrada profilaxia com vitamina K. A propensão de diversos antibióticos causarem hipoprotrombinemia e sangramento difere substancialmente. Quando os regimes de antimicrobianos são comparados em estudos clínicos, hipoprotrombinemia e sangramentos são potenciais eventos adversos e o monitoramento prospectivo apropriado deve ser realizado.

Referências Bibliográficas:

- 1 - Sutor AH1, von Kries R, Comelissen EA, McNinch AW, Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis. ThrombHaemost. 1999 Mar;81(3):456-61.
- 2 - Hanslik, Thomas ;Prinseau, Jacques. American Journal of Cardiovascular Drugs, Jan-Feb, 2004, Vol.4(1), p.43(13).

3 -Yvonne M. Shevchuk , D. Pharm, John M. Conly, MD. Antibiotic-associated hypoprothrombinemia. Infectious Diseases Newsletter. Volume 11, Issue 6, June 1992, Pages 43-46.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A solução aquosa de fitomenadiona (vitamina K₁) para injeção parenteral possui o mesmo tipo e grau de atividade da vitamina K natural necessária para a produção no fígado de: protrombina ativa (fator II), proconvertina (fator VII), componente tromboplastina do plasma (fator IX) e fator de Stuart (fator X). O teste de protrombina é sensível aos níveis de 3 desses 4 fatores – II, VII e X. A vitamina K é um cofator essencial para a enzima microsossomal que catalisa a carboxilação pós-translacional dos resíduos múltiplos e específicos do ácido glutâmico ligado ao peptídeo nos precursores hepáticos inativos dos fatores II, VII, IX e X. Os resíduos do ácido gamacarboxiglutâmico resultantes convertem os precursores em fatores de coagulação ativos que são secretados subsequentemente pelas células do fígado no sangue. Em animais e humanos, a fitomenadiona é quase isenta de atividade farmacodinâmica. Porém em animais e humanos com deficiência em vitamina K, a ação farmacológica dessa vitamina está relacionada à função fisiológica normal que promove a biossíntese hepática da vitamina K dependente de fatores de coagulação.

Propriedades Farmacocinéticas

A fitomenadiona é absorvida prontamente após administração intramuscular, e os fatores de coagulação sanguínea aumentam dentro de 1-2 horas, o sangramento é geralmente controlado dentro de 3-6 horas e um tempo de protrombina normal é atingido dentro de 12-14 horas. Após a absorção, a fitomenadiona concentra-se inicialmente no fígado, mas a concentração diminui rapidamente. Pouca vitamina K acumula-se nos tecidos. A biotransformação é hepática. A eliminação é renal/biliar. Quase nenhuma vitamina K livre, não metabolizada aparece na bile ou urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O produto é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Reações graves, incluindo mortes, ocorreram durante e imediatamente após a administração parenteral de fitomenadiona. Normalmente essas reações graves assemelham-se à hipersensibilidade e anafilaxia, incluindo choque e parada cardíaca e/ou respiratória. Alguns pacientes apresentaram essas reações graves quando receberam a fitomenadiona pela primeira vez, mesmo quando as precauções foram tomadas para correta diluição da droga e para evitar infusão rápida. Consequentemente, as vias de administração intravenosa e intramuscular devem ser restritas àquelas situações nas quais outras vias de administração não são factíveis e o potencial benefício foi determinado para justificar os sérios riscos.

O álcool benzílico como conservante na solução bacteriostática de cloreto de sódio tem sido associado com toxicidade em recém-nascidos. Não existe evidência sugerindo que a pequena quantidade de álcool benzílico presente no Eskavit (fitomenadiona) seja associada à toxicidade, quando usado como recomendado.

Após a administração da fitomenadiona, não se deve esperar efeito coagulante imediato. A melhora detectável do tempo de protrombina ocorre, no mínimo, entre 1 e 2 horas. Caso o sangramento seja grave, pode ser também necessário a terapia com sangue total ou seus componentes.

A fitomenadiona não contraria a ação anticoagulante da heparina. Mesmo quando a vitamina K₁ for utilizada para corrigir o excesso de hipoprothrombinemia induzida por anticoagulante, a terapia com anticoagulante ainda é indicada. O paciente enfrentará novamente o risco de coágulos como anteriormente ao início da terapia com anticoagulante. A fitomenadiona não é um agente de coagulação, mas uma terapia extremamente cuidadosa com vitamina K₁ pode restabelecer condições que originalmente permitam fenômeno trombolítico.

Deve ser mantida a menor dosagem possível e o tempo de protrombina deve ser verificado regularmente como indicação das condições clínicas.

Repetidas doses altas de vitamina K não são garantia de doenças no fígado se a resposta para o uso inicial da vitamina for insatisfatória.

Falha na resposta de vitamina K pode indicar que as condições da doença tratada são inerentemente não responsivas à vitamina K.

Gravidez – Categoria C

Estudos em reprodução animal não foram realizados com a fitomenadiona. Não é conhecido se a fitomenadiona pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. A fitomenadiona deve ser administrada em mulheres grávidas somente se realmente necessário.

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

Amamentação

Não se sabe ao certo se essa droga é excretada no leite materno. Por muitas drogas serem excretadas no leite materno, deve-se tomar cuidado quando a fitomenadiona é administrada em mulheres na amamentação.

Pediatria

Hemólise, hiperbilirrubinemia e icterícia em recém-nascidos, principalmente crianças prematuras, podem estar relacionadas a dose de fitomenadiona. Portanto, a dose recomendada não deve ser excedida (ver itens “9. Reações adversas” e “8. Posologia e modo de usar”).

Pacientes idosos

A resposta em pacientes com mais de 65 anos não parece diferir daquela em jovens adultos; entretanto, a dose deve ser selecionada com cuidado devido à frequência aumentada da reduzida função hepática, renal e/ou cardíaca e de doenças concomitantes e terapias com outras drogas observadas nos idosos.

Carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade

Não foram realizados estudos de carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade com a fitomenadiona.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de Eskavit (fitomenadiona) pode resultar em resistência temporária a anticoagulantes depressores de protrombina, especialmente quando altas doses de fitomenadiona são administradas. Caso doses relativamente altas sejam empregadas, pode ser necessário reinstaurar a terapia anticoagulante utilizando algumas doses altas de anticoagulante depressor de protrombina ou utilizar uma terapia que tenha a mesma ação com diferente princípio de funcionamento como a heparina sódica.

Outras interações significativas, as quais requerem monitoria constante, foram descritas com a utilização concomitante de aspirina, eritromicina, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolaco, meloxicam, naproxeno, piroxicam, sulfassalazina, dentre outros.

Interferência em exames laboratoriais

Não se conhecem informações sobre a interferência de fitomenadiona em exames laboratoriais.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Não há restrições específicas quanto à ingestão concomitante com alimentos e bebidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O Eskavit (fitomenadiona) injetável deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz. A solução não deve ser congelada.

ATENÇÃO: A FITOMENADIONA É ALTAMENTE FOTOSSENSÍVEL. A EXPOSIÇÃO À LUZ CAUSA DEGRADAÇÃO DA SUBSTÂNCIA E PERDA DO EFEITO. ESTE PRODUTO SÓ DEVE SER RETIRADO DA EMBALAGEM NO MOMENTO DO USO.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 1mL.

Características organolépticas: solução amarela 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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Eskavit (fitomenadiona) deve ser administrado por via subcutânea ou intramuscular (ver item "5. Advertências e precauções").

Proteger da luz o tempo todo.

Produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente em relação ao material particulado e descoloração, antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Profilaxia da doença hemorrágica do recém-nascido

A Academia Americana de Pediatria recomenda a utilização de vitamina K₁ em recém-nascidos. Uma dose única intramuscular (IM) de Eskavit (fitomenadiona) de 0,5 a 1 mg, é recomendada dentro de 1 hora após o nascimento.

Tratamento da doença hemorrágica do recém-nascido

A administração empírica de vitamina K₁ não deve substituir a avaliação laboratorial apropriada do mecanismo de coagulação. A resposta imediata (diminuição do tempo de protrombina em 2 a 4 horas) após a administração da vitamina K₁ é o diagnóstico usual da doença hemorrágica do recém-nascido e a falha de resposta indica outro diagnóstico ou distúrbio na coagulação. A dose de 1 mg de Eskavit (fitomenadiona) deve ser administrada por via subcutânea (SC) ou intramuscular (IM). Doses maiores podem ser necessárias, caso a mãe esteja utilizando anticoagulantes orais. Embora a terapia com sangue total ou seus componentes possam ser indicados se o sangramento for excessivo, essa terapia não corrige a causa do distúrbio e Eskavit (fitomenadiona) deve ser administrado concomitantemente.

Deficiência de protrombina induzida por anticoagulante em adultos

Para corrigir o tempo de protrombina prolongado excessivamente pela terapia com anticoagulante oral – inicialmente é recomendado 2,5 a 10 mg ou até 25 mg. Em raros casos podem ser exigidos doses de 50 mg. A frequência e as quantidades das doses subsequentes devem ser determinadas pelo tempo de resposta da protrombina ou da condição clínica. Se em 6 a 8 horas após a administração parenteral o tempo de protrombina não diminuir satisfatoriamente, a dose deve ser repetida. Em caso de choque ou perda excessiva de sangue é indicada a terapia com sangue total ou seus componentes.

Hipoprotrombinemia devido a outras causas em adultos

Recomenda-se a dosagem de 2,5 a 25 mg ou mais (raramente chega a 50 mg); a quantidade e a via de administração depende da gravidade da condição e da resposta obtida (ver item "5. Advertências e precauções"). Quando possível, sugere-se a descontinuação ou a redução da dosagem das drogas que interferem com o mecanismo de coagulação (como salicilatos, antibióticos) como alternativa para a administração concomitante de Eskavit (fitomenadiona). A gravidade do distúrbio da coagulação determinará se a administração imediata de Eskavit (fitomenadiona) é requerida na descontinuação ou na redução das drogas que interferem.

Eskavit (Fitomenadiona)

Resumo da Posologia Recomendada

Recém-Nascidos	Dose
Doença Hemorrágica do Recém-Nascido Profilaxia	0.5 - 1mg I.M. dentro de uma hora apos o nascimento
Tratamento	1mg S.C. ou I.M. (Doses maiores podem ser necessárias se a mãe estiver utilizando anticoagulantes orais)
Adultos	Dose Inicial
Deficiência de Protrombina induzida por anticoagulante	2.5mg - 10mg ou até 25mg (raramente 50mg)
Hipoprotrombinemia devido a outras causas (antibióticos, salicilatos ou outras drogas; fatores limitantes da absorção ou síntese da vitamina K)	2.5mg - 25mg ou mais (raramente até 50mg)

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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações graves de hipersensibilidade, incluindo reações anafilactoides e mortes têm sido descritas após administração parenteral. A possibilidade de sensibilidade alérgica, incluindo reação anafilactóide, deve ser lembrada na administração parenteral.

Sensações transitórias de vermelhidão e sensações características de sabor são observadas, assim como raras vertigens, pulso rápido e fraco, suor profuso, hipotensão respiratória, dispneia e cianose.

Dor, inchaço e sensibilidade podem ocorrer no local da injeção.

Após repetidas injeções, raramente podem surgir placas eritematosas, endurecidas e com prurido; raramente esses sintomas progridem para lesões do tipo esclerodérmicas que podem persistir por períodos longos. Em outros casos, essas lesões assemelham-se ao eritema persistente.

Hiperbilirrubinemia tem sido observada em recém-nascidos após administração de fitomenadiona. Isso ocorre raramente com as doses recomendadas (ver "Pediatría" no item "5. Advertências e precauções").

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

Desconhece-se síndrome clínica atribuível à hipervitaminose causada pela vitamina K₁.

A DL50 (dose letal média) da fitomenadiona endovenosa, em ratos, é de 41,5 e 52mL/kg para concentrações de 0,2% e 1% respectivamente.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0129

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: nº 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.

Rev.09

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	05/02/2007	071219/07-1	1890 – ESPECÍFICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	Petição encerrada	Correção na via de administração	VPS	10mg/mL – Caixa contendo 5, 50 e 100 ampolas de 1mL 10mg/mL – Caixa contendo 100 estojos com 1 ampola de 1mL
NA	NA	NA	31/05/2012	0451930/12-2	1890 – ESPECÍFICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	16/01/2013	Inclusão de informações nos cuidados de conservação	VPS	10mg/mL – Caixa contendo 50 ampolas de 1mL
NA	NA	NA	14/12/2012	1009667/12-1	1890 – ESPECÍFICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	Aguardando análise	Exclusão de informações da diluição na posologia	VPS	10mg/mL – Caixa contendo 50 ampolas de 1mL
22/10/2015	0932359/15-7	10461 – ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização do texto de bula conforme os Art. 11 e Art. 41 da RDC 47/2009	VPS	10mg/mL – Caixa contendo 50 ampolas de 1mL
11/05/2016	1725605/16-4	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão de informação no item Superdose.	VPS	10mg/mL – Caixa contendo 50 ampolas de 1mL
07/07/2016	NA – Objeto de pleito desta notificação eletrônica	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Exclusão de informações da diluição na posologia	VPS	10mg/mL – Caixa contendo 50 ampolas de 1mL





Glicose

Soluções Injetáveis a 25% e 50%



USO HOSPITALAR

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome do Produto: Glicose

Forma farmacêutica e apresentações

Soluções Injetáveis a 25% e 50%

- **Embalagem Primária**
Ampolas plásticas transparentes contendo 10mL.
- **Embalagem Externa**
 - Embalagem de papelão com 08 cartuchos contendo 100 ampolas plásticas de 10mL.
 - Embalagem de papelão contendo 200 ampolas plásticas de 10mL.

Via de administração: Via parenteral – Para uso Intravenoso

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Cada ampola à 25% contém a seguinte composição percentual:

Glicose 25 g.
Água para injeção q.s.p 100 mL.

Cada ampola à 50% contém a seguinte composição percentual:

Glicose 50 g.
Água para injeção q.s.p 100 mL.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do Medicamento

Dentro das características do produto, e desde que corretamente utilizado conforme as orientações impostas por todos os itens de prescrição, este desenvolve plenamente sua eficiência terapêutica durante o tratamento.

Prazo de Validade

Seu prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, ao que após este prazo pode não mais apresentar os efeitos desejados. Ao adquirir qualquer medicamento verifique sempre o prazo de validade impresso na embalagem. Não use medicamento com prazo de validade vencido, além de não obter o efeito desejado pode ser prejudicial para sua saúde.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características Farmacológicas

As soluções contendo carboidrato na forma de glicose, restabelecem os níveis de glicose e fornecem calorías, através da oxidação formando dióxido de carbono, e água e liberando energia. A administração de glicose pode reduzir as perdas de proteína e nitrogênio e promover o depósito de glicogênio e, em doses adequadas, diminuir ou prevenir a cetose.

Resultados de Eficácia

Como objeto de estudo, a eficiência terapêutica do produto se fez consagrada e registrada no meio científico pelo seu uso e aplicação na prática da área farmacêutica.

Indicações

Restabelecimento dos níveis sanguíneos normais de glicose em episódios sintomáticos agudos de hipoglicemia. No tratamento de hipoglicemia insulínica (hiperinsulinemia ou choque insulínico). Intoxicação alcoólica para diminuir a pressão do líquido cefalorraquidiano e o edema cerebral.

Contra-indicações

A glicose não deve ser misturada com sangue porque pode provocar hemólise ou formar coágulos. O uso em pacientes com conhecido histórico de hipersensibilidade ao produto e componentes da formulação deve ser evitado. Também deve ser evitado em casos de Diabetes Mellitus e distúrbio pós-operatório do metabolismo da glicose.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Uso intravenoso. Por ser de caráter estéril, não se procede em hipótese alguma a guarda e conservação de volumes restantes das soluções utilizadas, devendo as mesmas serem descartadas.

Atenção:

Este medicamento não é um genérico, portanto não é um substituto de um outro medicamento que contenha o(s) mesmo(s) fármaco(s).

Posologia

Deve ser administrado lentamente e somente por via intravenosa. A posologia deve ser estabelecida a critério médico, de acordo com a idade, peso e condição clínica do paciente.

Advertências

ATENÇÃO: Não misture medicamentos diferentes, a troca pode ser fatal. Certifique-se que está sendo administrado o medicamento prescrito. Deve-se ter extremo cuidado para não trocar as ampolas com soluções diferentes. Ocorrendo reações de hipersensibilidade, a administração deve ser suspensa. Observar contra a luz e se houver turvação no produto ou indícios de violação do frasco, o mesmo não deverá ser utilizado. A glicose deve ser administrada com precaução em pacientes com Diabetes Mellitus.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Deve-se ter precaução especial em pacientes idosos debilitados ou não, sendo particularmente recomendável a utilização da menor posologia, porém eficaz.

Indicações

Restabelecimento dos níveis sanguíneos normais de glicose em episódios sintomáticos agudos de hipoglicemia. No tratamento de hipoglicemia insulínica (hiperinsulinemia ou choque insulínico). Intoxicação alcoólica para diminuir a pressão do líquido cefalorraquidiano e o edema cerebral.

Contra-indicações

A glicose não deve ser misturada com sangue porque pode provocar hemólise ou formar coágulos. O uso em pacientes com conhecido histórico de hipersensibilidade ao produto e componentes da formulação deve ser evitado. Em casos de Diabetes Mellitus, distúrbio pós-operatório do metabolismo da glicose.

Precações e advertências

Evitar o uso quando constatado odor desagradável ou corpos estranhos no produto. Se houver turvação no produto ou indícios de violação do frasco, o mesmo não deverá ser utilizado. Manter fora do alcance das crianças. Pacientes com Diabetes Mellitus devem receber glicose somente com orientação médica.

Possíveis Interações

Evitar administração simultânea com outros medicamentos, no intuito de evitar interações. Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento. Não há contra-indicação relativa a faixas etárias. Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações desagradáveis. 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.

Modo de usar

Deve ser utilizado conforme orientações prescritas no item posologia. Por ser de caráter estéril, não se procede em hipótese alguma a guarda e conservação de volumes restantes das soluções utilizadas, devendo as mesmas serem descartadas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Reações adversas

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Situações de intolerância a glicose por parte do organismo podem gerar reações adversas como náuseas, enjôos, indisposições eventuais, etc. que desaparecem com a descontinuação do uso do produto.

Superdose

Na eventualidade de administrações acidentais com doses muito acima das orientadas, procurar por socorro médico imediatamente para as devidas medidas de controle.

Cuidados de conservação

Conservar ao abrigo do calor, umidade e luz natural direta.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VERSO

Interações Medicamentosas

Evitar administração simultânea com outros medicamentos, no intuito de evitar interações.

Reações adversas a Medicamentos

Podem ocorrer febre, infecção no local da injeção, tromboflebite, extravasamento e hipovolemia. Podem ocorrer reações por causa da solução ou da técnica de administração.

Superdose

O tratamento na superdosagem consiste em suspender a administração de glicose, reavaliar o paciente e proceder as medidas corretivas adequadas. Na eventualidade, adotar medidas habituais de apoio e controle das funções vitais.

Armazenagem

O produto deve ser armazenado sob proteção de calor, umidade e luz natural direta.

Reg. M.S. nº 1.5692.0006

N.º Lote, Data de Fabricação e Validade. Vide Rótulo da Caixa.

Farmacêutica Responsável: DRA. ALESSANDRA SCOPINHO PAQUIOTTO - CRF-SP 19.869

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAMTEC BIOTECNOLOGIA LTDA.

CNPJ: 04.459.117/0001-99

Rua: General Augusto S. dos Santos, 485 – Pq. Industrial Lagoinha

Ribeirão Preto – SP

Fone: (0xx16) 3965-2362

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO

(16) 3965-1416

www.samtec.com.br

sac@samtec.com.br

013543



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



446

GLIMEPIRIDA

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

COMPRIMIDOS

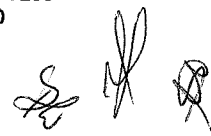
2 e 4 MG

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site: www.grupocimed.com.br





Modelo de Bula PROFISSIONAL



I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

glipepirida

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787 de 1999.

Comprimidos

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 2 mg: embalagens com 30 ou 450 comprimidos.

Comprimidos de 4 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 2 mg contém:

glipepirida 2 mg

Excipientes* q.s.p.: 1 comprimido

*celulose microcristalina, lactose, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, laurilsulfato de sódio, corante óxido de ferro amarelo e corante azul.

Cada comprimido de 4 mg contém:

glipepirida 4 mg

Excipientes* q.s.p.: 1 comprimido

*celulose microcristalina, lactose, croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, laurilsulfato de sódio e corante azul.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

glipepirida é indicado para o tratamento oral de *diabetes mellitus* não insulino-dependente (Tipo 2 ou diabetes do adulto), quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e redução de peso.

glipepirida pode ser associado a outros antidiabéticos orais que não estimulam a secreção de insulina.

glipepirida pode ser associado à metformina quando os níveis glicêmicos não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e uso de glipepirida ou metformina em monoterapia.

glipepirida também pode ser utilizado em associação com insulina (vide "Posologia").

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A glipepirida é um agente de primeira geração para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* não insulino-dependentes (DMNID), que não tiveram sucesso de resposta adequada à dieta e aos exercícios. Assim como a metformina, a glipepirida reduz a glicose do jejum em cerca de 60 mg/dL e a hemoglobina glicosilada em 1,5 a 2,0%. O uso de glipepirida 1 a 8 mg por dia provocou reduções dose-dependentes nas concentrações da glicose sanguínea do jejum e pós-prandial. Esses efeitos se mantiveram por mais de 2 anos, quando a glipepirida era usada em monoterapia (Anon, 1995a; Higgins, 1995a). A glipepirida pode ser usada em combinação com metformina ou com insulina se um controle glicêmico adequado não for atingido com a glipepirida em monoterapia (Anon, 1995a).

Monoterapia

A monoterapia com glipepirida proporcionou um controle adequado da glicose sanguínea em pacientes com *diabetes mellitus* (DM) tipo 2 precocemente diagnosticados. Em um estudo aberto, prospectivo, randomizado, 14 homens (entre 32 e 75 anos) com diabetes tipo 2 precocemente diagnosticados (glicose plasmática no jejum-GPJ maior ou igual a 140 mg/dL) receberam glipepirida 2 mg uma vez ao dia pela manhã por 24 semanas. A dosagem era aumentada em 1 mg a cada 2 semanas até um máximo de 8 mg. Voluntários sadios com idades semelhantes (n=10) sem história familiar de DM serviu como grupo controle. Uma redução significativa na GPJ reduziu significativamente com o tratamento com glipepirida (252 ± 13 mg/dL para 113 ± 4 mg/dL, p < 0,01; controle: 95 ± 2 mg/dL). O tratamento foi bem tolerado (Kabadi & Kabadi, 2004).

Em outro estudo, glipepirida 1 a 8 mg ao dia foi mais eficaz do que o placebo para o controle do *diabetes mellitus* não insulino-dependente (Schade et al, 1998). Neste estudo multicêntrico, paralelo, dose-titulado, 249 pacientes foram designados randomicamente ao tratamento cego com placebo ou glipepirida 1 mg com titulação a 8mg, se necessário. A dose permaneceu a mesma durante as 14 próximas semanas do estudo. Os níveis médios de glicose plasmática no jejum (p menos que 0,01) e a hemoglobina glicosilada média (p menos que 0,001) foi significativamente menor em pacientes recebendo glipepirida versus placebo. No final do estudo, 69% dos pacientes tratados com glipepirida atingiram uma hemoglobina glicosilada menor que 7,2%, comparada a 32% dos pacientes tratados com placebo. Efeitos adversos foram relatados em 11 e 9% dos pacientes tratados com glipepirida e placebo, respectivamente; tontura, astenia e dor de cabeça ocorreram com a glipepirida, mas não houve nenhuma ocorrência de hipoglicemia laboratorial relatada. Pacientes tratados com placebo relataram sintomas de hiperglicemia.

A administração de glipepirida uma vez ao dia foi tão eficaz quanto à administração duas vezes ao dia em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2. Neste estudo cruzado de 14 semanas (n=161), pacientes foram selecionados randomicamente a receber glipepirida 3mg duas vezes por semana ou glipepirida 6mg ao dia por 4 semanas. Uma redução estatisticamente significativa na concentração média de glicose em 24 h (p=0,018) comparada ao

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br site : www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula PROFISSIONAL



início do estudo ocorreu em pacientes recebendo glimepirida 3mg duas vezes ao dia; contudo, a diferença foi pequena. Os efeitos adversos foram comparáveis aos do placebo em ambos os grupos de tratamento (Sonnerberg et al, 1997).

A glimepirida 4 e 8 mg foi mais eficaz do que a glimepirida 1 mg ($p < 0,001$) ou o placebo (0,001) na redução dos níveis de glicose pós-prandial e do jejum e da hemoglobina glicosilada (Goldberg et al, 1996). Hipoglicemia sintomática foi o único efeito adverso que ocorreu em mais de 5% dos pacientes. Este estudo foi conduzido em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e com uma duração média da doença de 5 a 7 anos. Todos os pacientes pararam os tratamentos que não eram apenas a dieta por 3 semanas e então foram randomizados a placebo ou glimepirida 1, 4 ou 8mg. O período de tratamento foi de 14 semanas. Os resultados confirmam que a dosagem mínima é 1 mg e que a resposta é dose-dependente.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Tanto em pessoas saudáveis quanto em pacientes com *diabetes mellitus* Tipo 2, a glimepirida diminui as concentrações sanguíneas da glicose, principalmente pela estimulação da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. Este efeito está baseado predominantemente no aumento da resposta das células beta do pâncreas ao estímulo fisiológico da glicose. Ao mesmo tempo em que promove uma redução equivalente da glicemia, a administração de baixas doses de glimepirida em animais e voluntários sadios leva à liberação de menores quantidades de insulina comparativamente a glibenclamida. Este fato sugere a existência de efeitos extrapancreáticos (sensibilização à insulina e mimetismo da insulina) da glimepirida.

Adicionalmente, quando comparada às outras sulfonilureias, a glimepirida apresenta menor efeito sobre o sistema cardiovascular. A glimepirida reduz a agregação plaquetária (dados de estudos *in vitro* e em animais) e promove uma redução marcante na formação de placas ateroscleróticas (dados de estudos em animais). Secreção de insulina: Como todas as sulfonilureias, a glimepirida regula a secreção de insulina através da interação com os canais de potássio sensíveis à ATP presentes na membrana da célula beta. Contrariamente às outras sulfonilureias, a glimepirida liga-se especificamente à proteína 65 kDa, localizada na membrana da célula beta. Esta interação da glimepirida com sua proteína ligadora determina a probabilidade do canal de potássio sensível a ATP permanecer aberto ou fechado.

A glimepirida fecha o canal de potássio, o que induz a despolarização da célula beta e resulta na abertura do canal de cálcio sensível à voltagem e, consequentemente, no influxo de cálcio para o interior da célula.

Finalmente, o aumento da concentração intracelular de cálcio ativa a secreção da insulina por meio da exocitose.

A glimepirida se associa e se dissocia da proteína ligadora muito mais rápida e frequentemente do que a glibenclamida. Acredita-se que a característica alta taxa de associação/dissociação da glimepirida à proteína ligadora é responsável pelo seu pronunciado efeito de sensibilização à glicose e pelo efeito de proteção da célula beta contra a dessensibilização e exaustão prematura.

- Efeito de sensibilização à insulina: A glimepirida aumenta a ação normal da insulina sobre a absorção periférica de glicose (dados de estudos em humanos e animais).

- Efeitos de mimetismo da insulina: A glimepirida mimetiza a ação da insulina na absorção periférica de glicose e produção hepática de glicose.

A absorção periférica de glicose ocorre pelo seu transporte para o interior das células musculares e lipídicas. A glimepirida aumenta diretamente o número de moléculas de glicose transportadas pela membrana plasmática das células musculares e lipídicas. O aumento do influxo de glicose leva à ativação da fosfolipase C glicosilfosfatidilinositol-específica. Como resultado, os níveis celulares de AMPc diminuem, causando redução da atividade da proteína quinase A, que, por sua vez, estimula o metabolismo da glicose.

A glimepirida inibe a produção hepática de glicose por meio do aumento da concentração de frutose-2,6-bifosfato, que inibe a gliconeogênese.

- Efeitos sobre a agregação plaquetária e formação de placas ateroscleróticas: A glimepirida reduz a agregação plaquetária *in vitro* e *in vivo*. Este efeito é provavelmente o resultado da inibição seletiva da ciclooxygenase, que é responsável pela formação de tromboxano A, um importante fator endógeno de agregação plaquetária.

A glimepirida reduz significativamente a formação das placas ateroscleróticas em animais. O mecanismo de ação relacionado a este efeito ainda não está elucidado.

- Efeitos cardiovasculares: As sulfonilureias afetam o sistema cardiovascular por meio dos canais de potássio sensíveis a ATP (ver acima). Comparada às sulfonilureias convencionais, a glimepirida exerce um efeito significativamente menor no sistema cardiovascular (dados de estudos em animais). Este fato pode ser explicado pela natureza específica da interação entre a glimepirida e a proteína ligadora do canal de potássio sensível a ATP.

Farmacodinâmica

Em pessoas saudáveis, a dose oral mínima efetiva é de aproximadamente 0,6 mg. O efeito da glimepirida é dose-dependente e reprodutível. A resposta fisiológica ao exercício físico agudo, como por exemplo, a redução da secreção de insulina, continua presente sob o efeito de glimepirida.

Não existem diferenças significativas relacionadas à administração do fármaco 30 minutos ou imediatamente antes da refeição. Em pacientes diabéticos, alcança-se um bom controle metabólico durante 24 horas com a administração de uma única dose. Adicionalmente, em um estudo clínico, 12 de 16 pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina entre 4 e 79 mL/min) alcançaram um bom controle metabólico.

Apesar do metabólito hidróxi da glimepirida causar uma redução pequena, porém significativa da glicose sérica em pessoas saudáveis, ele é responsável por somente uma pequena parte do efeito total do fármaco.

Terapia combinada com metformina: Em pacientes que não alcançaram um controle adequado com a dose máxima tanto de glimepirida quanto de metformina, pode-se iniciar a terapia concomitante com ambos agentes antidiabéticos. Em dois estudos, verificou-se melhora no controle metabólico no tratamento combinado em comparação ao tratamento com o fármaco isolado.

Terapia combinada com insulina: Em pacientes que não alcançaram um controle metabólico adequado com a dose máxima de glimepirida, pode-se iniciar a terapia concomitante com insulina. Em dois estudos, a terapia com a associação de insulina e glimepirida promoveu o mesmo controle metabólico que insulina em monoterapia; entretanto, foi necessária uma dose média menor de insulina na terapia associada.

Farmacocinética

Absorção, distribuição, metabolismo e eliminação

A biodisponibilidade absoluta da glimepirida é completa. A ingestão de alimentos não exerce nenhuma influência relevante na absorção. As concentrações séricas máximas ($C_{máx}$) são alcançadas aproximadamente 2,5 horas após a administração oral (309 mg/mL durante a administração de doses múltiplas de 4 mg por dia) e existe uma relação linear entre dose/ $C_{máx}$ e dose/AUC. A glimepirida apresenta um pequeno volume de distribuição (aproximadamente 8,8 L), que é aproximadamente igual ao volume de distribuição da albumina; alta taxa de ligação às proteínas

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br site: www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula PROFISSIONAL



plasmáticas (> 99%) e baixo *clearance* (aprox. 48 mL/min). A meia-vida sérica média predominante, que é relevante para as concentrações séricas alcançadas com a administração de doses múltiplas, é de cerca de 5 a 8 horas. Após a administração de doses elevadas, foi observado um leve aumento da meia-vida do fármaco.

Após a administração de dose única de glimepirida radio marcada, 58% da radioatividade foi recuperada na urina e 35% nas fezes. Não foi detectado fármaco inalterado na urina. Foram identificados dois metabólitos, provavelmente resultantes do metabolismo hepático (a principal enzima é a CYP2C9), tanto na urina quanto nas fezes: um derivado hidróxi e um derivado carboxi. Após a administração oral de glimepirida, as meias-vidas terminais destes metabólitos foram de 3 a 6 horas e de 5 a 6 horas, respectivamente.

A comparação entre a administração diária de dose única e dose-múltipla não revelou diferenças significativas em relação aos parâmetros farmacocinéticos e a variabilidade intraindividual foi muito baixa. Não foi observado acúmulo relevante do fármaco.

Os parâmetros farmacocinéticos obtidos em 5 pacientes não-diabéticos após cirurgia do ducto biliar foram semelhantes àqueles obtidos em pessoas saudáveis.

Populações especiais

- Sexo

A farmacocinética é semelhante entre homens e mulheres.

- Idosos

A farmacocinética é semelhante entre pacientes jovens e idosos (acima de 65 anos).

- Pacientes pediátricos

Um estudo que avaliou a farmacocinética, segurança e a tolerabilidade de 1 mg de glimepirida em dose única em 30 pacientes pediátricos (de 10 a 17 anos) com diabetes tipo 2 mostrou AUC média (0-final), C_{max} e T_{1/2} similar aos observados previamente em adultos.

- Insuficiência Renal

Em um estudo fase aberta, dose única, conduzido em 15 pacientes com insuficiência renal, glimepirida (3 mg) foi administrada em 3 grupos de pacientes com diferentes níveis de *clearance* de creatinina médio (CLCr); (Grupo I, CLCr = 77,7 mL/min, n = 5), (Grupo II, CLCr = 27,4 mL/min, n = 3) e (Grupo III, CLCr = 9,4 mL/min, n = 7). A glimepirida demonstrou ser bem tolerada em todos os 3 grupos. Em pacientes com *clearance* de creatinina baixo, foi observada tendência de aumento do *clearance* da glimepirida e de redução da concentração sérica média da mesma, devido provavelmente à eliminação mais rápida do fármaco, causada pela diminuição da sua ligação às proteínas plasmáticas. A eliminação renal dos dois metabólitos foi prejudicada. Resultados de um estudo de titulação multidose conduzido em 16 pacientes diabéticos Tipo 2 com insuficiência renal, utilizando doses variando de 1 a 8 mg diariamente por 3 meses, foram consistentes com resultados observados após uma dose única. Todos os pacientes com um CLCr menor que 22 mL/min tiveram controle adequado de seus níveis de glicose com um regime posológico de apenas 1 mg por dia. Em geral, não existem riscos adicionais de acúmulo do fármaco em tais pacientes.

Não é conhecido se a glimepirida é dialisável.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade crônica

Em estudos de toxicidade crônica e subcrônica conduzidos em ratos, camundongos e cães observou-se declínio da glicose sérica, assim como desgranulação das células beta do pâncreas; estes efeitos demonstraram ser, a princípio, reversíveis e relacionados aos sinais do efeito farmacodinâmico do medicamento. Em um estudo de toxicidade crônica conduzido em cães, dois dos animais que receberam a maior dose (320 mg/kg de peso corpóreo) desenvolveram catarata. Estudos *in vitro* com cristalinos bovinos e investigações realizadas em ratos não demonstraram nenhum potencial cataratogênico ou co-cataratogênico.

Carcinogenicidade

Estudos prolongados em ratos não revelaram nenhum potencial carcinogênico. Em camundongos, foi observado aumento da incidência de hiperplasia e adenoma de células da ilhota; estas observações foram relacionadas como resultantes da estimulação crônica das células beta. A glimepirida não demonstrou nenhum efeito mutagênico ou genotóxico.

Toxicologia reprodutiva

A administração em ratos não demonstrou nenhum efeito sobre a fertilidade, o curso da gravidez ou o parto. Os fetos que nasceram através de cesariana apresentaram um leve retardo no crescimento. Foram observadas deformações no úmero, fêmur e articulação do quadril e do ombro em fetos que nasceram por meio de parto normal, de ratas que receberam altas doses do medicamento. A administração oral de glimepirida na fase avançada da gravidez e/ou durante a lactação aumentou o número de óbitos fetais e produziu as mesmas deformações de membros citadas anteriormente.

A glimepirida não apresentou nenhum efeito reconhecível sobre a audição, desenvolvimento físico, comportamento funcional, aprendizagem, memória e fertilidade da prole.

Em animais, a glimepirida é excretada no leite.

A glimepirida é ingerida pelos lactentes através do leite materno; a administração de altas doses de glimepirida em ratas que estavam amamentando causou hipoglicemia em ratos jovens lactentes.

Foram observadas malformações fetais (por exemplo: malformações oculares, fissuras e anormalidades ósseas) em ratos e coelhos; foi observado aumento do número de abortos e óbitos intrauterinos somente em coelhos.

Todas as descobertas de toxicologia reprodutiva estão provavelmente relacionadas aos efeitos farmacodinâmicos de doses excessivas e não são específicas à substância.

4. CONTRAINDICAÇÕES

É contraindicada a pacientes que apresentam hipersensibilidade à glimepirida ou a outras sulfonilureias, outras sulfonamidas ou aos demais componentes da formulação.

glimepirida é contraindicada durante a gravidez e lactação.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não há experiência suficiente na utilização de GLIMEPIRIDA em pacientes com insuficiência hepática grave e em pacientes sob diálise. Em pacientes com insuficiência da função hepática é indicada a substituição pela insulina, ao menos para se obter um controle metabólico adequado.

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br site : www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula PROFISSIONAL



GLIMEPIRIDA não deve ser administrado para o tratamento de *diabetes mellitus* insulino-dependente (Tipo 1, ou seja, para o tratamento de diabéticos com história de cetoacidose), de cetoacidose diabética ou de pacientes em pré-coma ou coma diabético. Essa condição deve ser tratada com insulina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em situações excepcionais de estresse (como trauma, cirurgia, infecções febris) pode ocorrer uma desregulação do nível sanguíneo de glicose, fazendo-se necessário substituir temporariamente o hipoglicemiante oral por insulina, a fim de se manter um controle metabólico adequado.

Durante as primeiras semanas de tratamento, o risco da ocorrência de hipoglicemia pode estar aumentado e necessita de monitorização cuidadosa. Fatores que favorecem a hipoglicemia incluem:

- Indisposição (mais comum em pacientes idosos) ou incapacidade do paciente para cooperar;
- Desnutrição, refeições irregulares ou refeições suprimidas;
- Desequilíbrio entre o esforço físico e ingestão de carboidratos;
- Alterações na dieta;
- Consumo de álcool, principalmente quando combinado com supressão de refeições;
- Função renal comprometida;
- Alteração severa da função hepática;
- Superdose com glimepirida;
- Algumas alterações descompensadas do sistema endócrino que afetam o metabolismo dos carboidratos ou a contrarregulação da hipoglicemia (como, por exemplo, em certas alterações da função da tireoide ou na insuficiência corticoadrenal ou pituitária anterior);
- Administração concomitante de outros medicamentos (vide "Interações Medicamentosas");
- Tratamento com glimepirida na ausência de qualquer indicação.

Caso tais fatores de risco para hipoglicemia estejam presentes, pode ser necessário um ajuste da posologia de glimepirida ou de toda a terapia. Isto também se aplica sempre que ocorrer outra doença durante o tratamento ou de alterações no estilo de vida do paciente.

Estes sintomas de hipoglicemia que refletem a contrarregulação adrenérgica do organismo (vide Reações Adversas) podem ser mais leves ou ausentes quando a hipoglicemia se desenvolve de forma gradual, em idosos, e quando existe uma neuropatia autonômica ou quando o paciente está recebendo tratamento concomitante com beta-bloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina ou outros fármacos simpatolíticos.

A hipoglicemia pode ser, quase sempre, prontamente controlada pela administração imediata de carboidratos (glicose ou açúcar).

Sabe-se pelo uso de outras sulfonilureias que, apesar do sucesso inicial de medidas de controle, pode ocorrer hipoglicemia novamente. Portanto, os pacientes devem ser mantidos sob observação rigorosa.

Hipoglicemia severa requer tratamento imediato e acompanhamento médico e, em algumas circunstâncias, cuidados hospitalares.

O tratamento de pacientes com deficiência de G6PD com sulfonilureia pode levar à anemia hemolítica.

Considerando que a glimepirida pertence à classe das sulfonilureias, deve-se ter cautela na prescrição para tais pacientes e deve-se considerar a prescrição de medicamentos não pertencentes à classe das sulfonilureias.

Gravidez e lactação

glimepirida não deve ser administrado durante a gravidez, devido ao risco de dano à criança, portanto a paciente deve substituir seu tratamento por insulina. As pacientes que estiverem planejando engravidar devem informar o médico. Recomenda-se, para estas pacientes, a substituição do tratamento por insulina.

A fim de evitar uma possível ingestão pelo leite materno e possível dano à criança, glimepirida não deve ser utilizado por mulheres lactantes. Se necessário, a paciente deve substituir o tratamento com glimepirida por insulina, ou interromper a amamentação.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Pode ocorrer diminuição do estado de alerta do paciente devido à hipoglicemia ou hiperglicemia, especialmente no início ou após alterações no tratamento, ou quando GLIMEPIRIDA não for ingerido regularmente, afetando, por exemplo, a habilidade em conduzir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base na experiência do uso de glimepirida e no que se conhece das outras sulfonilureias, as seguintes interações devem ser consideradas:

- medicamento-medicamento:

A glimepirida é metabolizada pelo citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Deve-se levar em consideração tal fato, quando a glimepirida for concomitantemente administrada a indutores (como a rifampicina) ou inibidores (como o fluconazol) do CYP2C9.

Potencialização do efeito hipoglicemiante e, portanto, em alguns casos, pode ocorrer hipoglicemia quando um dos seguintes fármacos é administrado:

Insulina ou outro antidiabético oral; inibidores da ECA; esteroides anabolizantes e hormônios sexuais masculinos; cloranfenicol; derivados cumarínicos; ciclofosfamidas; disopiramida; fenfluramina; feniramidol; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da MAO; miconazol; fluconazol; ácido para-aminosalicílico; pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas); fenilbutazona; azapropazona; oxifembutazona; probenecida; quinolonas; salicilatos; sulfampirazona; claritomicina; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclina; tritoqualina; trofosfamida.

Redução do efeito hipoglicemiante e, portanto, ocorrência de hiperglicemia quando um dos seguintes fármacos é administrado, por exemplo: acetazolamida; barbitúricos; corticoesteroides; diazóxido; diuréticos; epinefrina (adrenalina) e outros agentes simpatomiméticos; glucagon; laxantes (após uso prolongado), ácido nicotínico (em doses elevadas), estrogênios e progestagênios; fenotiazínicos; fenitoína; rifampicina; hormônios da tireoide.

Antagonistas de receptores H2, beta-bloqueadores, clonidina e reserpina podem induzir tanto a potencialização quanto a diminuição do efeito hipoglicemiante da glimepirida.

Sob influência de fármacos simpatolíticos, como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contrarregulação adrenérgica para hipoglicemia podem estar reduzidos ou ausentes.

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br site : www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula PROFISSIONAL



O uso de glimepirida pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.
Sequestrador de ácidos biliares: o colesevelam se liga à glimepirida e reduz sua absorção no trato gastrointestinal.
Nenhuma interação foi observada quando a glimepirida foi tomada, pelo menos, 4 horas antes do colesevelam.
Portanto, a glimepirida deve ser administrada, pelo menos, 4 horas antes do colesevelam.
- medicamento-substância química, com destaque para o álcool:
Tanto a ingestão crônica como a aguda de álcool podem potencializar ou diminuir a ação hipoglicemiante de glimepirida de maneira imprevisível.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

glimepirida comprimidos 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:

glimepirida 2 mg: comprimido circular plano, com vinco unilateral, verde homogêneo, isento de partículas estranhas.
glimepirida 4 mg: comprimido circular plano, com vinco unilateral, azul homogêneo, isento 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

Os comprimidos devem ser tomados com líquido, por via oral. Eles devem ser engolidos sem mastigar e com quantidade suficiente de água (aproximadamente ½ copo).

Em princípio, a dose de glimepirida é regida pelo nível desejável de glicose no sangue. A dose de glimepirida deve ser a menor possível que seja suficiente para atingir o controle metabólico desejado.

Durante o tratamento com glimepirida, os níveis de glicose no sangue e na urina devem ser medidos regularmente. Além disso, recomenda-se que sejam realizadas determinações regulares da hemoglobina glicada.

Equívocos, como o esquecimento de uma dose, nunca devem ser corrigidos pela administração de uma dose maior.

Medidas para lidar com tais enganos (principalmente esquecer uma dose ou pular uma refeição) ou situações em que a dose não pode ser administrada no horário prescrito, devem ser discutidas e acordadas previamente entre o médico e paciente.

A dose inicial usual: 1 mg de glimepirida diariamente. Se necessário, esta dose diária poderá ser aumentada.

Recomenda-se que tal aumento se faça de acordo com o controle do nível de glicose no sangue e de forma gradual, em intervalos de 1 a 2 semanas, de acordo com as seguintes etapas: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg.

A dose inicial usual para pacientes com diabetes bem controlado: 1 a 4 mg de glimepirida ao dia. Doses diárias superiores a 6 mg (até 8 mg) somente são eficazes para uma minoria de pacientes; portanto doses superiores não devem ser utilizadas.

A distribuição e horário das doses são determinados pelo médico, levando-se em consideração o estilo de vida atual do paciente.

Normalmente, uma única dose diária de glimepirida é suficiente. Recomenda-se administrar imediatamente antes da primeira refeição substancial ou da primeira refeição principal. É muito importante alimentar-se bem após a administração da medicação.

Ajuste secundário da dose: a sensibilidade à insulina aumenta à medida que melhora o controle do diabetes; portanto, as necessidades de glimepirida podem diminuir durante o tratamento. Para evitar hipoglicemia, deve-se considerar oportuna uma redução temporária na dose ou interrupção da terapia com glimepirida.

Um ajuste de dose deverá ser considerado caso ocorram mudanças no peso ou no estilo de vida do paciente, ou ainda na ocorrência de outros fatores que aumentem a susceptibilidade para hipo ou hiperglicemia (vide "Advertências e Precauções").

Duração do tratamento

O tratamento com glimepirida é de longa duração, dependente da resposta e evolução do paciente e da conduta e decisão do médico responsável.

Substituição de outros antidiabéticos orais por glimepirida

Não há uma exata relação entre a dose de glimepirida e a de outros agentes hipoglicemiantes orais. Quando for substituir a administração destes agentes por glimepirida, a dose diária inicial deve ser de 1 mg; isto é aplicável mesmo quando se parte de doses máximas de outro agente hipoglicemiante oral. Todo aumento na dose de glimepirida deve ser realizado seguindo-se as diretrizes indicadas no item Posologia.

Deve-se ter em conta a potência e a duração da ação do agente hipoglicemiante empregado previamente. Pode ser necessário interromper o tratamento para evitar efeitos aditivos que aumentariam o risco de hipoglicemia.

Em alguns casos de pacientes com diabetes Tipo 2 anteriormente controlados com insulina, uma substituição por glimepirida pode ser indicada. A substituição geralmente deve ser feita no hospital.

Uso em associação com metformina

Nos pacientes que não obtiveram um controle adequado com a dose máxima diária de glimepirida ou metformina, pode-se iniciar o tratamento concomitante com ambos agentes antidiabéticos orais. Se a terapia estabelecida tanto com glimepirida quanto com metformina progredir em um mesmo nível de dose, o tratamento adicional com glimepirida ou metformina deve ser iniciado com uma dose baixa, a qual deve ser quantificada dependendo do nível de controle metabólico desejado, até a dose máxima diária. O tratamento com a associação deve ser iniciado sob supervisão médica cuidadosa.

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site : www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula PROFISSIONAL



Uso em associação com insulina

Nos pacientes que não obtiveram um controle adequado com a dose diária máxima de glicemipirida, pode-se iniciar o tratamento concomitante com insulina. Deve-se manter a mesma dose de glicemipirida e iniciar o tratamento com insulina em dose baixa, aumentando esta dose gradualmente até se alcançar o nível desejado de controle metabólico. O tratamento com a associação deve ser iniciado sob supervisão médica cuidadosa.

Não há estudos dos efeitos de glicemipirida administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Insuficiência renal: existe informação limitada disponível quanto ao uso de glicemipirida na insuficiência renal.

Pacientes com insuficiência da função renal podem ser mais sensíveis aos efeitos hipoglicemiantes de glicemipirida (vide "Farmacocinética").

População Pediátrica: os dados são insuficientes para recomendar a utilização de glicemipirida.

Este medicamento não deve ser partido e mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Distúrbios do metabolismo e nutrição

Como resultado da ação de redução da glicose sanguínea do glicemipirida, pode ocorrer hipoglicemia, que, com base no que se conhece das outras sulfonilureias, pode ser prolongada. Possíveis sintomas de hipoglicemia incluem cefaleia, excesso de apetite, náusea, vômitos, fadiga, insônia, alteração do sono, inquietação, agressividade, prejuízo da concentração, alteração das reações e do estado de alerta, depressão, confusão, alterações na fala, afasia, alterações visuais, tremor, parestias, alterações sensoriais, tontura, sensação de abandono, perda do autocontrole, delírio, convulsões, sonolência e perda da consciência, podendo evoluir para coma, dificuldade de respiração e bradicardia.

Adicionalmente, sinais de contrarregulação adrenérgica podem estar presentes, tais como sudorese, pele úmida e fria, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitação, angina do peito e arritmias cardíacas.

O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico severo pode assemelhar-se a um acidente vascular cerebral.

Os sintomas de hipoglicemia quase sempre regredem quando esta é corrigida.

- Distúrbios oculares

Especialmente no início do tratamento, pode ocorrer alteração visual temporária devido às modificações dos níveis glicêmicos. A causa é uma alteração temporária da turgidez e o aumento do índice de refração do cristalino, que é dependente do nível glicêmico.

- Distúrbios gastrointestinais

Ocasionalmente, podem ocorrer sintomas gastrointestinais como náusea, vômito, sensação de pressão ou plenitude gástrica, dor abdominal e diarreia.

Em casos isolados, pode-se observar hepatite, aumento dos níveis de enzimas hepáticas e/ou colestase e icterícia que podem progredir para insuficiência hepática com risco de vida, mas que regredem com a suspensão do tratamento.

- Distúrbios do sangue e sistema linfático

Ocorre raramente trombocitopenia e, em casos isolados, leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose ou pancitopenia. Foram relatados em experiência pós-comercialização, casos de trombocitopenia severa com contagem de plaquetas menor que 10.000/ μ L e púrpura trombocitopênica.

- Outras reações adversas

Ocasionalmente, podem ocorrer reações alérgicas ou pseudoalérgicas como, por exemplo, prurido, urticária ou erupções. Tais reações leves podem tornar-se graves, acompanhadas por dispnéia e hipotensão arterial, algumas vezes evoluindo até choque.

Em casos isolados, pode ocorrer redução da concentração sérica de sódio e vasculite alérgica ou hipersensibilidade cutânea à luz.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema 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: a superdose aguda, assim como o tratamento a longo prazo com doses muito elevadas de glicemipirida, pode causar hipoglicemia severa com risco de vida.

Tratamento: o médico responsável deve ser informado tão logo a superdose de glicemipirida seja descoberta. O paciente deve ingerir açúcar de imediato, se possível na forma de glicose, a não ser que um médico já esteja conduzindo o tratamento da superdose.

A monitorização cuidadosa é essencial até que o médico comprove que o paciente realmente está fora de perigo.

Deve-se lembrar que pode ocorrer recidiva da hipoglicemia após melhora do quadro inicial.

A hospitalização pode ser necessária em algumas ocasiões, mesmo como medida preventiva. Em particular, superdoses significativas e reações severas com sinais tais como perda da consciência ou outras alterações neurológicas graves, são emergências médicas requerendo tratamento imediato e hospitalização.

Se, por exemplo, o paciente estiver inconsciente é indicada a administração de uma injeção intravenosa de solução concentrada de glicose (para adultos, iniciar com dose de 40 mL de solução a 20%). Alternativamente, em adultos, pode-se considerar a administração de glucagon em doses de 0,5 a 1 mg por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular.

Em particular, no tratamento da hipoglicemia causada pela ingestão acidental de glicemipirida por crianças e adolescentes, a dose de glicose a ser administrada deve ser cuidadosamente ajustada, devido à possibilidade de ocorrer hiperglicemia perigosa, devendo ser controlada pela monitorização rigorosa da glicemia.

Pacientes que tenham ingerido quantidades de glicemipirida que representam ameaça à vida, requerem medidas de desintoxicação (por exemplo, lavagem gástrica e carvão medicinal).

Após a reposição aguda de glicose ter sido completada, é geralmente necessária a administração de infusão intravenosa de glicose em baixas concentrações para se evitar a ocorrência de casos recorrentes de hipoglicemia. O nível sanguíneo de glicose do paciente deve ser monitorizado

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br site: www.grupocimed.com.br

013550



**Modelo de Bula
PROFISSIONAL**



cuidadosamente por pelo menos 24 horas. Em casos severos com curso prolongado, a hipoglicemia ou o risco de recaída pode persistir durante vários dias.

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

III - Dizeres legais

Reg. MS 1.4381.0146

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br site : www.grupocimed.com.br

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner.



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	Ítems de bula	Versões (VS/VPS)	Apresentações relacionadas
28/04/14	---	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	---	. 2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 . 2 MG COM CT BL AL PLAS INC X 450 (EMB HOSP) . 4 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30

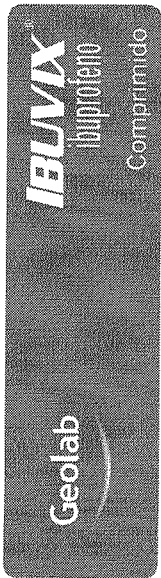
CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 - 5º andar - Higienópolis - São Paulo - SP - CEP: 01228-200 - Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200
FABRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - CEP 37550-000 - Pouso Alegre - MG - (0xx 35) 2102-2000
E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br site: www.grupocimed.com.br

013551

(Handwritten signatures and initials)

497



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

FORMAFARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimidos 300mg: Embalagem contendo 20, 30, 200* e 500** comprimidos.

* Embalagem Múltipla

** Embalagem Hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

ibuprofeno.....300mg

Excipientes: celulose microcristalina, amido glicolato de sódio, dióxido de silício e ácido esteárico.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ibuvix é um composto não esteroide dotado de propriedades anti-inflamatória, analgésica, antirreumática e antipirética.

Este medicamento deve ser guardado dentro da embalagem original, conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Ao adquirir medicamentos confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

O **Ibuvix** não deve ser usado na gravidez e lactação. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar

ao médico se está amamentando.

Este medicamento deve ser administrado durante as refeições. 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.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como náuseas, vertigens, dores de cabeça e erupções cutâneas; sangramento gastrointestinal, turvamento da visão, ganho de peso ou edema.

Não se aconselha a ingestão conjunta de ibuprofeno e álcool ou alimentos que provoquem irritação estomacal. Não deve ser usado em pacientes que já apresentaram reação alérgica ao ibuprofeno ou portadores de úlcera gastroduodenal em atividade. Não use este medicamento caso seja alérgico ao ácido acetilsalicílico ou a iodetos.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORADO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

O ibuprofeno é um agente anti-inflamatório não esteroide, derivado do ácido propiônico, que possui propriedades anti-inflamatória, analgésica, antirreumática e antipirética. Age, provavelmente, inibindo a síntese de prostaglandinas. Atua sintomaticamente reduzindo a inflamação, a dor e a febre (mesmo de origem não inflamatória).

Vários trabalhos clínicos e experimentais demonstraram ser o ibuprofeno mais ativo que o ácido acetilsalicílico. Além disso, ficou demonstrado que o ibuprofeno é melhor tolerado do que o ácido acetilsalicílico no que diz

respeito às reações adversas como náusea, vômito, diarreia, constipação, dor epigástrica ou hemorragia gastrointestinal.

O ibuprofeno é rapidamente absorvido, distribuindo-se amplamente pelo organismo. A concentração sérica máxima depende da dose administrada.

Seu efeito inicia-se 30 minutos após a ingestão, prolongando-se por 4 a 6 horas. O ibuprofeno é metabolizado no fígado. A eliminação é virtualmente completa 24 horas após a última dose, sendo menos de 1% excretado na forma inalterada.

INDICAÇÕES

Lombalgia, mialgia, torcicolo, dor articular, artralgia, inflamação da garganta, dor muscular, dor na perna, dor varicosa, contusão, hematomas, entorses, tendinites, cotovelo de tenista, lumbago, dor pós-traumática, dor ciática, bursite, distensões, flebites superficiais, inflamações varicosas, quadros dolorosos da coluna vertebral, lesões leves oriundas da prática esportiva.

CONTRAINDICAÇÕES

É contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ibuprofeno ou aos demais componentes do medicamento. Pacientes que apresentarem sintomas como broncoespasmo, angioedema, polipose nasal, urticária e rinite desencadeados pela aspirina ou qualquer anti-inflamatório não hormonal; portadores de úlcera gastroduodenal e afecções cardíacas, renais e hepáticas graves e descompensadas. É desaconselhável o seu uso durante a gravidez devido aos riscos de efeitos sobre o sistema cardiovascular fetal (fechamento do duto arterioso) e lactação.

PRECAUÇÕES

A medicação deve ser suspensa se surgirem reações adversas de qualquer natureza. Em tratamentos

019553

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

prolongados, recomenda-se o controle periódico do quadro sanguíneo. O ibuprofeno pode inibir a função plaquetária e prolongar o tempo de sangramento, sendo este efeito reversível. Assim, deve-se ter cautela em pacientes portadores de doenças intrínsecas da coagulação ou em uso de anticoagulantes.

Diminuição da acuidade visual e/ou visão turva, escotomas e alterações na visão em cores, foram relatados. Se ocorrer qualquer destas reações na vigência do tratamento, o medicamento deve ser descontinuado e o paciente submetido a exame oftalmológico.

O ibuprofeno deve ser usado com cautela em pacientes com asma preexistente.

Crianças: não administrar em crianças com menos de 12 anos de idade, exceto sob orientação e acompanhamento médico.

Pacientes com insuficiência renal, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, usuários de diuréticos e idosos possuem maior risco de toxicidade renal. Estes pacientes devem ser cuidadosamente observados.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os anti-inflamatórios não hormonais, quando associados a medicamentos com efeito potencial significativo de redução da protrombina, número e função plaquetária, têm efeito aditivo sobre tais medicamentos, levando à redução do tempo de coagulação e/ou risco de sangramento.

Associação com acetaminofeno (paracetamol) aumenta o risco de efeitos nefrotóxicos. Administração conjunta com corticoides, apesar de proporcionar benefício terapêutico e permitir redução da dose de corticosteroide, potencializa o risco de ulcerações ou hemorragia gastrointestinal.

Os digitálicos têm suas concentrações séricas aumentadas com a administração conjunta de

ibuprofeno. O uso concomitante de ibuprofeno com álcool, barbitúricos e anticonvulsivantes, aumenta o risco de complicações gastrintestinais e hepáticas. Administração com furosemida pode reduzir o efeito natriurético da furosemida e dos tiazídicos em alguns pacientes.

O ibuprofeno e outros agentes anti-inflamatórios não esteroides reduzem a secreção tubular do metotrexato "in vitro", podendo aumentar a toxicidade do metotrexato.

O uso concomitante de ibuprofeno e lítio produziu uma elevação clinicamente significativa dos níveis plasmáticos do lítio e redução no clearance do lítio renal.

REAÇÕES ADVERSAS

Azia, dor epigástrica, náuseas, diarreia e dispepsias, foram observadas, principalmente quando administrado em jejum. Estes sintomas, entretanto, tendem a diminuir ou desaparecer se for administrado após as refeições ou juntamente com leite.

Foram relatadas, embora raramente, reações hepáticas incluindo icterícia e hepatite, anormalidades nos testes de função hepática, discrasia sanguínea, insuficiência renal e síndrome lúpica eritematosa com meningite asséptica.

POSOLOGIA

Dose média para adultos: 1 comprimido de Ibuprox 300mg, 2 a 3 vezes ao dia, segundo necessidade particular de cada caso. Se necessário, um comprimido adicional poderá ser indicado ao deitar.

Para alívio da rigidez matinal, a primeira dose de cada dia deverá ser tomada logo após as refeições ou com leite. A dose total diária não poderá ultrapassar 2.400mg.

SUPERDOSAGEM

Promover esvaziamento gástrico através da indução do

vômito ou lavagem gástrica, administrar carvão ativado e manter a produção de urina. A hipotensão pode ser minimizada com a administração de líquidos por via endovenosa.

PACIENTES IDOSOS

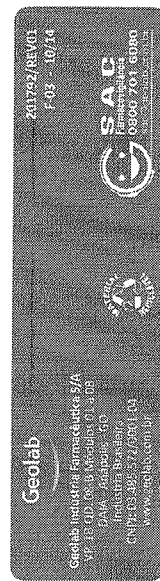
Este medicamento pode ser utilizado em pacientes acima de 65 anos de idade, desde que observadas as contraindicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas.

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

VENDA SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Número do lote, prazo de validade e data de fabricação: **Vide cartucho.**

Registro M.S. nº 1.5423.0134
Farm. Resp.: Rafaela C. A. Chimiti
CRF-GO nº 4262



013554

484

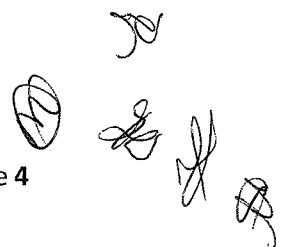
MONONITRATO DE ISOSSORBIDA

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.

Comprimido

20mg e 40 mg

Bula do Profissional de Saúde



mononitrato de isossorbida

Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

mononitrato de isossorbida

Comprimidos de 20mg com 30 comprimidos
Comprimidos de 40mg com 20 comprimidos
Comprimidos de 20mg com 100 comprimidos (embalagem hospitalar)

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de 20mg contém:

Mononitrato de isossorbida diluído (20%) **100mg**
Equivalente a 20mg de mononitrato de isossorbida
Excipientes(*).....q. s.p. 1 comprimido revestido

Cada comprimido de 40mg contém:

Mononitrato de isossorbida diluído (20%) **200mg**
Equivalente a 40mg de mononitrato de isossorbida
Excipientes(*).....q. s.p. 1 comprimido revestido

(*) amido pré-gelatinizado, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, talco purificado e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado:

- à terapia de ataque e de manutenção na insuficiência coronária.
- à terapia de ataque e de manutenção na insuficiência cardíaca aguda ou crônica, em associação aos cardiotônicos, diuréticos e também aos inibidores da enzima conversora.
- durante a ocorrência de crises de angina ou em situações que possam desencadeá-las.

Também é destinado ao tratamento e prevenção da:

- Angina de esforço (angina secundária, angina estável ou angina crônica).
- Angina de repouso (angina primária, angina instável, angina de Prinzmetal ou angina vasoespástica).
- Angina pós-infarto.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Emprego do mononitrato-5 de isossorbida no infarto agudo do miocárdio. – Leopoldo Soares Piegas; Sérgio Timerman; Ari Timerman; Carlos Gun; Rui Fernando Ramos; Edson Renato Romano; Helio Maximiano de Magalhães; José Eduardo M.R. Sousa. - Arq. Bras. Cardiol. vol.52/3, págs. 167-172, Março 1989.

A implicância clínica deste estudo é que o mononitrato de isossorbida pode ser empregado sem acarretar alterações hemodinâmicas no IAM, ajudando na prevenção e controle da angina pós-infarto, sem provocar a extensão da área de necrose.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mononitrato de isossorbida, por possuir uma ação relaxante direta sobre a circulação coronária e circulação venosa, faz com que haja um aumento do fluxo coronário e redução da pré-carga. Ao ocorrer a venodilatação, há uma diminuição do retorno venoso, do volume cardíaco, da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, com conseqüente diminuição da pré-carga e do consumo de oxigênio. Reduzem-se também a pressão capilar pulmonar e a pressão na artéria pulmonar, sendo este o mecanismo básico da melhora da performance cardíaca. Concomitantemente à ação no sistema venoso, ocorre uma vasodilatação no sistema arterial periférico, induzindo à diminuição da resistência vascular sistêmica, da pressão arterial, da pressão sistólica intraventricular e

resistência à ejeção ventricular, fazendo com que ocorra um aumento da fração de ejeção, diminuição da pós-carga e do consumo de oxigênio.

Ambos os mecanismos, diminuição da pré-carga e da pós-carga, além de responsáveis pelo efeito favorável do mononitrato de isossorbida na insuficiência cardíaca, são também importantes, juntamente com o mecanismo abaixo descrito, para seu efeito antianginoso. Desta forma, no que se refere à insuficiência coronária, é importante frisar-se, além dos mecanismos citados, a dilatação do sistema coronário e suas colaterais, com redução da resistência coronária, aumento do fluxo sanguíneo, diminuição da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, inibição do espasmo, aumento e melhora da distribuição da perfusão a nível subendocárdico, sede mais sensível dos episódios isquêmicos, com conseqüente aumento da oferta de oxigênio. Quanto à dilatação dos grandes ramos coronários, não se tem um seqüestro sanguíneo, mas uma redistribuição favorável da perfusão, com preferência pela zona isquêmica, por aumento do fluxo colateral. Estudos cinecoronariográficos, com opacificação seletiva dos vasos coronários, antes e após a administração de nitratos, permitiram observar o diâmetro do calibre das artérias e seu melhor enchimento, tanto em vasos normais como em pacientes com aterosclerose.

Farmacocinética

Mononitrato de isossorbida, é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal após administração oral, sem sofrer “efeito de primeira passagem” no fígado, como ocorre com o dinitrato de isossorbida. Em conseqüência, a biodisponibilidade é praticamente 100%, a concentração sanguínea obtida por via oral é semelhante à obtida após a aplicação intravenosa de dose igual. Pela via oral, sua ação é gradual, tendo início 20 minutos após administração, atingindo concentração sanguínea máxima em 1 a 2 horas.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Mononitrato de isossorbida não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade ao mononitrato de isossorbida ou a qualquer outro componente da formulação.

Este medicamento é contra-indicado para uso por pacientes que apresentam hipotensão arterial grave.

Embora os nitratos não devam ser administrados de rotina no infarto do miocárdio, deve-se reservar seu uso para os casos complicados com insuficiência cardíaca, hipertensão arterial ou dor persistente, onde a sub-oclusão da artéria responsável pelo infarto, espasmo ou lesões críticas em outras artérias permanecem inalterados.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. (Categoria de risco na gravidez: categoria C)

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como com todos os nitratos, recomenda-se cautela quando administrado a pacientes com glaucoma, hipertireoidismo, anemia severa, traumatismo craniano recente, hemorragia cerebral.

Mononitrato de isossorbida pode ser usado por pessoas acima de 65 anos de idade, desde que observadas as precauções do produto.

Não há estudos dos efeitos de **mononitrato de isossorbida** administrado por vias não recomendadas, portanto, para segurança e eficácia do produto, utilize o medicamento pela via oral.

Não foram efetuados estudos com **mononitrato de isossorbida** sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante com acetilcolina, anti-histamínicos ou anti-hipertensivos aumenta o efeito hipotensor ortostático dos nitratos; com simpaticomiméticos, pode ter reduzido o seu efeito antianginoso.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade. Dentro destas condições, o seu prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de **mononitrato de isossorbida** 20mg são de cor branca, não revestidos, circular, plano, sulcado e gravado “Z” em uma das faces.

Os comprimidos de **mononitrato de isossorbida** 40mg são de cor branca, não revestidos, circular, plano em ambos os lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Comprimidos

Via oral. Os comprimidos devem ser ingeridos sem mastigar, com líquido suficiente para engolir.

A posologia habitual é de 1/2 a 1 comprimido, 2 a 3 vezes ao dia, ou a critério médico.

Para obtenção do efeito terapêutico máximo, tanto na insuficiência coronária como na insuficiência cardíaca, recomenda-se o início do tratamento com pequenas doses e aumentá-las progressivamente, de acordo com a resposta terapêutica e a tolerabilidade.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nas doses habituais as reações adversas são mínimas; como acontece com todos os nitratos, pode ocorrer cefaléia, que tende a desaparecer com a continuidade do tratamento, bem como hipotensão e náusea.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

A dose de **mononitrato de isossorbida** que está associada aos sinais e sintomas de superdosagem não é conhecida. Pode ocorrer hipotensão e metahemoglobinemia. Suspender a medicação, manter respiração assistida e aplicação de vasopressores (Azul de metileno intravenoso). Na eventualidade de superdosagem, recomenda-se adotar as medidas habituais.

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

III. DIZERES LEGAIS

Nº de Registro M.S.: 1.5651.0008

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 Nº 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.

N. Lote, Fabricação e Validade. Vide Cartucho.



013559

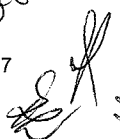


487

TRAXONOL

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Cápsula dura
100mg

V.05_06/2017



**MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE**

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

Traxonol**itraconazol**

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsula dura de 100mg: Embalagem contendo 250 cápsulas.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura contém:

itraconazol100mg

Excipientes: sacarose, hipromelose, ácido poli-2-(dimetilamino) etilmetacrilatocobutylmetacrilato, macrogol, corante azul brilhante FCF, corante vermelho DC 33, metilparabeno, gelatina, corante azorubina FDC, corante vermelho FDC 40 e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Traxonol é indicado para o tratamento das seguintes patologias:

- Indicações ginecológicas: candidíase vulvovaginal.
- Indicações dermatológicas / mucosas/ oftalmológicas: dermatomicoses, pitíriase versicolor, candidíase oral e ceratite micótica.
- Onicomicoses causadas por dermatófitos e/ou leveduras.
- Micoses sistêmicas: aspergilose e candidíase sistêmicas, criptococose (incluindo meningite criptocócica), histoplasmose, blastomicose, esporotricose, paracoccidiodomicose e outras micoses sistêmicas e tropicais de incidência rara.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Dermatofitoses**

Em um estudo multicêntrico envolvendo 2.741 pacientes com infecções por dermatófitos, no qual os pacientes foram tratados durante 15 ou 30 dias com 100mg de itraconazol diariamente, a taxa de resposta foi de 93% para o tratamento de *Tinea corporis* / *Tinea cruris* durante 15 dias. A resposta ao tratamento em pacientes com *Tinea pedis* / *Tinea manus* foi de 85% e 86% em grupos tratados durante 15 e 30 dias, respectivamente. O tempo mediano para o início da melhora clínica foi de 7 a 8 dias.¹

Um estudo duplo-cego, controlado com placebo utilizando 50mg de itraconazol demonstrou uma taxa de cura significativamente superior ao placebo. Comparando-se 50mg e 100mg administrados diariamente até obter-se a cura

clínica em 173 pacientes com 185 locais de infecção (91 casos de *Tinea corporis / cruris*, 94 casos de *Tinea pedis / mannum*) observou-se que ambos foram efetivos com resposta = 80% em todos os grupos tratados, sendo que os pacientes recebendo 100mg diários manifestaram sinais de melhora mais rápido.²

Criptococose

Foi descrito o uso de 200mg de itraconazol duas vezes/dia em 48 pacientes com infecções criptococócicas. Entre os 28 pacientes avaliáveis com meningite criptococócica, 24 tinham AIDS. Dezoito dos 28 pacientes obtiveram resposta completa (resolução clínica e culturas do líquido negativas); seis pacientes tiveram resposta parcial e em quatro a terapia falhou. Respostas parciais ou falhas estavam associadas com falhas de tratamentos antifúngicos prévios, doença grave, baixas concentrações séricas de itraconazol ou resistência do microrganismo.¹

Aspergilose

Aspergilose invasiva é mais frequentemente observada em pacientes imunocomprometidos e está associada com alta morbidade e mortalidade. Em três séries, um total de 54 pacientes com aspergilose invasiva foi tratado com 100 a 400mg de itraconazol diariamente. Praticamente todos os pacientes estavam imunocomprometidos. No geral, 42 pacientes foram considerados curados após o tratamento com itraconazol.¹

Em uma visão geral e experiências utilizando itraconazol para tratar micoses sistêmicas, 78% dos pacientes (n = 60) diagnosticados com aspergilose invasiva obtiveram melhora através do tratamento com itraconazol, 53% ficaram curados ou melhoraram significativamente e 25% obtiveram uma melhora moderada, com doses diárias de 200mg por um período de duração de 4 meses.²

Blastomicose

Quarenta e oito pacientes com cultura ou histopatologia com evidência de blastomicose foram tratados com doses diárias de 200 a 400mg de itraconazol. O tratamento foi considerado um sucesso em 43 pacientes (89,5%) e teve duração mediana de 6,2 meses.¹

Paracoccidioidomicose

Entre 51 pacientes tratados com 50 ou 100mg de itraconazol diariamente durante 6 a 12 meses, foi observada cura clínica ou melhora significativa dos sintomas em 100% dos pacientes.¹

Pitíriase versicolor

Um estudo envolveu 60 pacientes com pitíriase versicolor, os quais foram escolhidos randomicamente e divididos em 3 grupos de 20 pacientes cada. Fez-se uma avaliação clínica e micológica antes do tratamento e no 7º e 28º dias após o tratamento. Doses de 400mg/dia durante 3 dias e 200mg/dia durante 5 dias foram consideradas eficazes para o tratamento da pitíriase versicolor.³

Em um estudo multicêntrico aberto, não comparativo, foram analisados 333 pacientes que receberam duas cápsulas de 100mg de itraconazol, por via oral, uma vez ao dia durante cinco dias. Os pacientes foram submetidos a avaliações clínica e micológica no pré-tratamento e 30 dias após o término do tratamento. Observou-se cura micológica em 93,7% dos casos.⁴

Candidíase vaginal

Um estudo multicêntrico, simples-cego, randomizado com um grupo paralelo foi realizado utilizando 200mg de itraconazol duas vezes ao dia em 109 pacientes com candidíase vaginal. A cura micológica após uma semana de tratamento foi alcançada em 74% das pacientes tratadas com itraconazol. Um número significativamente maior de pacientes preferiu o tratamento com itraconazol ao tratamento prévio recebido.⁵

Pacientes com candidíase vulvovaginal aguda micologicamente confirmada (n = 229) foram randomicamente distribuídas para receber: 200mg de itraconazol duas vezes ao dia durante 1 dia, comparativo oral ou comparativo

tópico. Obteve-se cura micológica em 96% das pacientes pertencentes ao grupo itraconazol, comprovando sua eficácia no tratamento da candidíase vaginal aguda.⁶

Foram estudadas 101 pacientes portadoras de candidíase vaginal, confirmadas clínica e micologicamente em um estudo multicêntrico aberto, comparativo e ao acaso. A dose de itraconazol foi 200mg, duas vezes ao dia, por um dia. No 28º dia, os resultados mostraram que 70% das mulheres no grupo com itraconazol estavam clínica e micologicamente curadas enquanto que no grupo comparativo esta resposta foi de 40%. Considerando-se somente a cura micológica, o percentual foi de 84%.⁷

Candidíase oral e esofágica

Estudou-se a atividade do itraconazol e de outro agente com atividade antifúngica em 111 pacientes HIV positivos com candidíase oral e esofágica. Os pacientes foram randomicamente distribuídos para receber 200mg/dia de itraconazol ou 200mg de cetoconazol duas vezes/dia durante 28 dias, em um estudo duplo-cego. Após uma semana de tratamento, 75% e 82% dos pacientes recebendo itraconazol e cetoconazol, respectivamente, responderam clinicamente e após 4 semanas de tratamento esta taxa aumentou para 93% em ambos os grupos.⁸

Onicomioses

Realizou-se um estudo envolvendo 182 pacientes tratados oralmente com itraconazol cápsulas duas vezes ao dia. A taxa de cura foi 90,9% em 55 dos pacientes com onicomioses nas unhas das mãos e 80,3% em 127 pacientes com onicomioses nas unhas dos pés e ambas ao mesmo tempo. A melhora do aspecto das infecções fúngicas foi de 98% e 96,5% para os pacientes com onicomioses nos dedos das mãos e dos pés, respectivamente.⁹

Histoplasmose

Realizou-se um estudo com 37 pacientes HIV-negativos com histoplasmose pulmonar crônica (27 pacientes) ou histoplasmose extrapulmonar localizada ou disseminada (10 pacientes). A principal doença de base era a doença pulmonar obstrutiva crônica tratada com doses altas de itraconazol (200-400mg diários) durante uma média de 9 meses. O sucesso da terapia foi observado em 81% dos pacientes. Todos os pacientes com a forma disseminada crônica, com envolvimento mediastinal ou nódulo parenquimatoso pulmonar, ou ambos, foram curados.¹⁰

A eficácia de itraconazol foi avaliada em 27 pacientes adicionais portadores de AIDS com histoplasmose disseminada confirmada. Onze pacientes apresentavam reações sorológicas positivas. Os pacientes foram tratados com 200mg diários (24 pacientes) ou 400mg diários (3 pacientes) durante 6 meses e aqueles considerados curados após terapia de indução, foram mantidos com 100mg/dia de itraconazol como terapia de supressão. Em geral, 85% dos pacientes responderam a terapia.¹¹

Esporotricose

Um total de 78 pacientes com esporotricose foi tratado com 100mg/dia de itraconazol, durante uma média de 94 dias. A resposta clínica global para os pacientes avaliáveis foi de 100% para o tipo cutâneo (n = 32) e 90% para o tipo linfático (n = 39). Um de dois pacientes com esporotricose disseminada respondeu ao tratamento. Ao final do tratamento as culturas foram negativas em 93% dos pacientes com esporotricose cutânea e em 82% dos pacientes com esporotricose linfática.¹²

Referências

1. Zuckerman JM, Tunkel AR.. Itraconazole: A New Triazole Antifungal Agent. Infect Control Hosp. Epidemiol 1994, 15: 397 - 410.
2. Grant SM., Clissold SP. Itraconazole: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Superficial and Systemic Mycoses. Drugs 3ª, 1989, 310 - 344.
3. Kokturk A et al. Efficacy of Three Short-term Regimens of Itraconazole in the Treatment of Pityriasis Versicolor. Journal of Dermatological Treatment 2002, 13: 185 - 187.

4. Zaitz C., Sampaio S. Avaliação da Eficácia e Tolerabilidade do Itraconazol no Tratamento da Pitíriase Versicolor. An Bras Dermatol. Rio de Janeiro 1995, 70 (3): 195 - 198.
5. Tobin JM, et al. Treatment of Vaginal Candidosis: A Comparative Study of the Efficacy and Acceptability of Itraconazole and Clotrimazole. Genitourin Med 1992, 68 (1): 36 - 38.
6. Woolley PD, Higgins SP. Comparison of Clotrimazole, Fluconazole and Itraconazole in Vaginal Candidiasis. Br J Clin Pract. 1995, 49 (2): 65 - 66.
7. Kogos W, et al. Estudo Multicêntrico Comparativo da Eficácia, Tolerabilidade e Índice de Recidiva do Itraconazol e do Fluconazol, Por Via Oral, no Tratamento da Candidíase Vaginal. Ginecologia e Obstetrícia 1993, 4 (2): 89 - 97.
8. Smith DE. et al. Itraconazole versus Ketoconazole in the Treatment of Oral and Oesophageal Candidosis in Patients Infected with HIV. AIDS 1991, 5:1367 - 1371.
9. XU Li-bin et al. Treatment of Onychomycosis by Pulse Usage of Itraconazole. J Clin. Dermatol. 2002, Vol. 31, No 2
10. Dismukes WE, Bradsher RW, Cloud GC, et al. Itraconazole Therapy for Blastomycosis and Histoplasmosis. Am J Med 1992, 93: 489 - 497.
11. Negroni R. et al. Itraconazole in the Treatment of Histoplasmosis with AIDS. Mycoses 1992, 35: 281 - 287.
12. Data on file. Janssen Research Foundation, Belgium, 1990.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antimicóticos para uso sistêmico, derivados de triazol, código ATC: J02AC02.

Mecanismo de ação:

Estudos *in vitro* demonstraram que o itraconazol inibe a síntese do ergosterol em células fúngicas. O ergosterol é um componente vital da membrana celular dos fungos. A inibição da sua síntese tem como última consequência um efeito antifúngico.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A relação farmacocinética/farmacodinâmica para itraconazol, e para os triazóis em geral, é pouco compreendida.

Efeitos farmacodinâmicos

Microbiologia

O itraconazol, um derivado triazólico, apresenta um amplo espectro de ação.

Para o itraconazol, foram estabelecidos pontos de corte por CLSI apenas para *Candida spp.* de infecções micóticas superficiais (CLSI M27-A2). Os pontos de corte pelo CLSI são os seguintes: sensível $\leq 0,125$; sensível, dependente da dose 0,25-0,5 e resistente ≥ 1 mcg/mL. A interpretação de pontos de corte não foi estabelecida por CLSI para os fungos filamentosos.

Pontos de corte de EUCAST para itraconazol foram estabelecidos para *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* e *A. terreus*, e são os seguintes: sensível ≤ 1 mg/L, resistente > 2 mg/mL. Os pontos de corte de EUCAST ainda não foram estabelecidos para itraconazol e *Candida spp.*

Estudos *in vitro* demonstraram que o itraconazol inibe o crescimento de um amplo espectro de fungos patogênicos aos seres humanos em concentrações que variam geralmente entre ≤ 1 mcg/mL. Estes incluem:

Candida spp. (incluindo *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsolosis*, e *Candida dubliniensis*), *Aspergillus spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum spp.*, *Histoplasma spp.*, incluindo *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Sporothrix shcenckii* e *Trichosporon spp.* O itraconazol também apresentou atividade *in vitro* contra *Epidermophyton*

floccosum, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. e vários outros fungos e leveduras.

Candida krusei, *Candida glabrata* e *Candida guilliermondii* são geralmente as espécies de *Candida* menos susceptíveis, sendo que algumas cepas isoladas demonstraram resistência inequívoca ao itraconazol *in vitro*.

Os principais tipos de fungos que não são inibidos pelo itraconazol são Zygomycetes (por exemplo, *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. e *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. e *Scopulariopsis* spp.

A resistência aos azóis parece se desenvolver lentamente e, frequentemente, resulta de diversas mutações genéticas.

Os mecanismos que foram descritos são superexpressão de ERG11, que codifica a enzima alvo 14-alfa-demetilase, mutações pontuais no ERG11 que levam à diminuição da afinidade do alvo e/ou superexpressão do transportador resultando em aumento do efluxo. Foi observada resistência cruzada entre os membros da classe dos azóis com *Candida* spp., embora a resistência para um membro da classe não necessariamente confira resistência para outros azóis. Foram relatadas cepas de *Aspergillus fumigatus* resistentes ao itraconazol.

Propriedades Farmacocinéticas

Características farmacocinéticas gerais

Os picos de concentração plasmática do itraconazol são atingidos 2 a 5 horas após administração oral. Como consequência da farmacocinética não linear, o itraconazol se acumula no plasma durante a administração de doses múltiplas. As concentrações no estado de equilíbrio são geralmente alcançadas em 15 dias, com valores de $C_{máx}$ de 0,5mcg/mL, 1,1mcg/mL e 2,0mcg/mL após a administração oral de 100mg uma vez ao dia, 200mg uma vez ao dia e 200mg duas vezes ao dia, respectivamente. Em geral, a meia-vida terminal do itraconazol varia de 16 a 28 horas após a dose única e aumenta para 34 a 42 horas com a administração repetida. Terminando o tratamento, a concentração plasmática de itraconazol diminui para uma concentração quase indetectável em 7 a 14 dias, dependendo da dose e da duração do tratamento. Após a administração intravenosa, a depuração plasmática total média é de 278mL/min. A depuração do itraconazol diminui em doses maiores devido ao mecanismo de saturação do seu metabolismo hepático.

Absorção

O itraconazol é rapidamente absorvido após a administração oral. Picos de concentração plasmática do fármaco inalterado são obtidos 2 a 5 horas após a administração de uma dose oral da cápsula. A biodisponibilidade oral absoluta observada de itraconazol é cerca de 55% e é máxima quando as cápsulas são ingeridas imediatamente após uma refeição completa.

A absorção das cápsulas de itraconazol é menor em indivíduos com acidez gástrica reduzida, tais como aqueles que estão tomando medicamentos supressores da secreção do ácido gástrico (por exemplo, antagonistas de receptor H_2 , inibidores da bomba de prótons) ou com acloridria causada por certas doenças (vide "Advertências e precauções" e "Interações medicamentosas"). Nestes indivíduos, a absorção de itraconazol em jejum aumenta quando itraconazol é administrado com uma bebida ácida (como refrigerantes não dietéticos a base de cola). Quando as cápsulas de itraconazol são administradas em dose única de 200mg em jejum, com refrigerante não dietético à base de cola, após pré-tratamento com ranitidina (antagonista de receptor H_2) a absorção de itraconazol foi comparável àquela observada quando itraconazol foi administrado isoladamente.

A exposição ao itraconazol é menor com a formulação em cápsula em comparação à solução oral, quando a mesma dose do medicamento é administrada.

Distribuição

A maior parte do itraconazol disponível no plasma está ligada à proteína (99,8%), sendo a albumina a principal proteína de ligação (99,6% para o hidróxi-metabólito). Também há afinidade considerável por lipídios. Apenas 0,2% do itraconazol presente no plasma está na forma livre. O itraconazol se distribui em um volume corpóreo

aparentemente grande (>700L), sugerindo extensiva distribuição nos tecidos. As concentrações encontradas nos pulmões, rim, fígado, ossos, estômago, baço e músculos foram 2 a 3 vezes maiores do que as concentrações correspondentes no plasma, e a captação pelos tecidos queratinizados, particularmente na pele, foi até 4 vezes maior. As concentrações no líquido são muito menores do que no plasma, mas foi demonstrada eficácia contra infecções presentes no líquido.

Metabolismo

O itraconazol é extensivamente metabolizado no fígado, transformando-se em grande número de metabólitos. Como demonstrado nos estudos *in vitro*, a CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo do itraconazol. O principal metabólito é o hidróxi-itraconazol, que apresenta, *in vitro*, uma atividade antifúngica comparável à do itraconazol. As concentrações plasmáticas deste metabólito são aproximadamente duas vezes as do itraconazol.

Excreção

O itraconazol é excretado principalmente como metabólitos inativos na urina (35%) e nas fezes (54%) dentro de uma semana após a administração de uma dose de solução oral. A excreção renal do itraconazol e do metabólito ativo hidróxi-itraconazol representa menos de 1% de uma dose intravenosa. Com base em uma dose oral marcada radioativamente, a excreção fecal do medicamento inalterado varia de 3% a 18% da dose.

Como a redistribuição do itraconazol a partir dos tecidos queratinizados é aparentemente desprezível, a eliminação do itraconazol destes tecidos está relacionada à regeneração epidérmica. Ao contrário do plasma, a concentração na pele permanece por 2 a 4 semanas após o término de um tratamento de 4 semanas de duração e na queratina das unhas - onde o itraconazol pode ser detectado já com uma semana de tratamento - por, pelo menos, seis meses após o final de um tratamento de 3 meses.

Populações especiais

- Insuficiência hepática

O itraconazol é predominantemente metabolizado pelo fígado. Um estudo de farmacocinética foi conduzido em 6 indivíduos saudáveis e 12 pacientes com cirrose, que receberam uma dose única de 100mg de itraconazol na forma de cápsula. Redução estatisticamente significativa na $C_{máx}$ média (47%) e aumento de duas vezes na meia-vida de eliminação (37 ± 17 horas *versus* 16 ± 5 horas) do itraconazol foram observados em pacientes com cirrose comparado aos indivíduos saudáveis. Entretanto, a exposição geral ao itraconazol baseada na AUC foi similar em pacientes com cirrose e indivíduos saudáveis. Dados sobre o uso prolongado de itraconazol em pacientes com cirrose não estão disponíveis.

- Insuficiência renal

Dados limitados estão disponíveis sobre o uso oral de itraconazol em pacientes com insuficiência renal. Um estudo de farmacocinética usando uma dose única de 200mg de itraconazol (quatro cápsulas de 50mg) foi conduzido em três grupos de pacientes com insuficiência renal (uremia: n=7; hemodiálise: n=7 e diálise peritoneal ambulatorial contínua: n=5). Em indivíduos urêmicos, com depuração média de creatinina de $13 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$, a exposição baseada na AUC foi ligeiramente reduzida em comparação aos parâmetros da população normal. Este estudo não demonstrou nenhum efeito significativo da hemodiálise ou da diálise peritoneal ambulatorial contínua sobre a farmacocinética do itraconazol ($T_{máx}$, $C_{máx}$ e AUC_{0-8h}). Os perfis de concentração plasmática *versus* tempo mostraram ampla variação entre os indivíduos nos três grupos.

Após uma dose intravenosa única, as meias-vidas terminais médias do itraconazol em pacientes com insuficiência renal leve (definida neste estudo como depuração de creatinina = 50-79 mL/min), moderada (definida neste estudo como depuração de creatinina = 20-49 mL/min) e grave (definida neste estudo como depuração de creatinina < 20 mL/min) foram semelhantes àsquelas de indivíduos saudáveis (variação de média de 42-49 horas *versus* 48 horas em

pacientes com comprometimento renal e indivíduos saudáveis, respectivamente). A exposição global ao itraconazol, baseada na AUC, diminuiu em aproximadamente 30% e 40% em pacientes com insuficiência renal moderada e grave, respectivamente, em comparação aos indivíduos com função renal normal.

Não há dados disponíveis em pacientes com comprometimento renal durante o uso de itraconazol a longo prazo. A diálise não tem efeito na meia-vida ou na depuração do itraconazol ou hidróxi-itraconazol (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

- População pediátrica

São limitados os dados farmacocinéticos disponíveis sobre o uso de itraconazol na população pediátrica. Estudos de farmacocinética clínica em crianças e adolescentes com idades entre 5 meses e 17 anos foram realizados com cápsulas de itraconazol, solução oral ou formulação intravenosa. Doses individuais com a cápsula e formulação em solução oral variaram de 1,5 a 12,5mg/kg/dia, administradas uma vez ao dia ou duas vezes ao dia. A formulação intravenosa foi administrada tanto como uma única infusão de 2,5mg/kg, ou uma infusão de 2,5mg/kg administrada uma vez ao dia ou duas vezes ao dia. Para a mesma dose diária, a administração duas vezes ao dia em comparação à administração uma vez ao dia produziu pico e concentrações comparáveis à dose única diária em adultos. Não foi observada relação significativa entre a idade e a AUC de itraconazol e depuração corporal total, no entanto, foram observadas fracas associações entre idade e volume de distribuição, $C_{\text{máx}}$ e taxa de eliminação terminal de itraconazol. A depuração aparente e o volume de distribuição de itraconazol parecem estar relacionados ao peso.

Dados de segurança pré-clínicos

O itraconazol foi testado em uma série padrão de estudos pré-clínicos de segurança.

Estudos de toxicidade aguda com itraconazol em camundongos, ratos, porquinho da Índia e cães indicam uma ampla margem de segurança. Estudos de toxicidade oral sub (crônica) em ratos e cães revelaram vários órgãos ou tecidos alvo: córtex adrenal, fígado e sistema fagocitário mononuclear, bem como distúrbios do metabolismo lipídico apresentando-se como células de xantoma em vários órgãos.

Em doses elevadas, as investigações histológicas do córtex adrenal mostraram edema reversível com hipertrofia celular da zona reticular e fasciculata, algumas vezes associado a adelgaçamento da zona glomerulosa. Alterações hepáticas reversíveis foram encontradas em doses elevadas. Observaram-se discretas alterações nas células sinusoidais e vacuolização dos hepatócitos, esta último indicando disfunção celular, mas sem hepatite visível ou necrose hepatocelular. As alterações histológicas do sistema de fagocitose mononuclear foram caracterizadas principalmente por macrófagos com aumento de material proteináceo em vários tecidos parenquimatosos.

Observou-se densidade mineral óssea global menor em cães jovens após administração crônica de itraconazol.

Em três estudos de toxicologia em ratos, o itraconazol induziu defeitos ósseos. Os defeitos incluíram redução da atividade da placa óssea, adelgaçamento da zona compacta dos grandes ossos e aumento da fragilidade óssea.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Itraconazol não é um carcinógeno primário em ratos ou camundongos. Em ratos machos, no entanto, houve maior incidência de sarcoma de partes moles, atribuído a aumento de reações inflamatórias crônicas não neoplásicas do tecido conjuntivo como consequência dos níveis elevados de colesterol e colesterose no tecido conjuntivo.

Não existem indicações de potencial mutagênico do itraconazol.

Toxicologia reprodutiva

Verificou-se que o itraconazol causou aumento na toxicidade materna, embriotoxicidade e teratogenicidade relacionados à dose em ratos e camundongos com doses elevadas. Em ratos, a teratogenicidade consistiu em defeitos esqueléticos maiores; em camundongos, consistiu de encefalocele e macroglossia.

Fertilidade

Não há evidência de influência primária na fertilidade no tratamento com itraconazol.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Traxonol é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade ao itraconazol ou aos excipientes da formulação.

A coadministração de certos substratos da CYP3A4 é contraindicada com **Traxonol**. O aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos, causado pela coadministração com itraconazol, pode aumentar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como os efeitos adversos de tal forma que uma situação potencialmente grave pode ocorrer. Por exemplo, o aumento das concentrações plasmáticas de alguns destes medicamentos pode levar ao prolongamento do intervalo QT e a taquiarritmias ventriculares, incluindo ocorrências de *Torsade de Pointes*, uma arritmia potencialmente fatal. Exemplos específicos estão descritos no item “Interações medicamentosas”.

Traxonol não deve ser administrado em pacientes com evidências de disfunção ventricular como insuficiência cardíaca congestiva ou com histórico de insuficiência cardíaca congestiva, exceto se o paciente correr risco de vida e em caso de outras infecções graves (vide “Advertências e precauções”).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca.

Traxonol não deve ser administrado durante a gravidez (exceto nos casos de risco de vida) (vide “Advertências e precauções – Gravidez, Lactação e Fertilidade”).

Mulheres em idade fértil que estão utilizando **Traxonol** devem tomar precauções contraceptivas. Contracepção efetiva deve ser continuada até o próximo período menstrual após o término do tratamento com **Traxonol**.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos cardíacos

Em um estudo com itraconazol intravenoso realizado em voluntários saudáveis foi observado redução transitório assintomática na fração de ejeção do ventrículo esquerdo que se resolveu antes da infusão seguinte. A relevância clínica deste achado para as formulações orais é desconhecida.

O itraconazol mostrou um efeito inotrópico negativo e itraconazol tem sido associado a relatos de insuficiência cardíaca congestiva. Insuficiência cardíaca congestiva foi mais frequentemente relatada entre nos relatos espontâneos para a dose diária total de 400mg do que para doses diárias totais inferiores, sugerindo que o risco de insuficiência cardíaca pode aumentar com a dose diária total de itraconazol.

Traxonol não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou com história de insuficiência cardíaca congestiva a menos que os benefícios claramente os riscos. A avaliação individual do risco/benefício deve considerar fatores como a gravidade da indicação, o esquema posológico (por exemplo: dose diária total) e fatores de risco individuais para insuficiência cardíaca congestiva. Estes fatores de risco incluem doença cardíaca, como isquemia e doença valvular; doença pulmonar significativa, como doença pulmonar obstrutiva crônica; e insuficiência renal e outras desordens edematosas. Tais pacientes devem ser informados dos sinais e sintomas da insuficiência cardíaca congestiva, devem ser tratados com cautela, e devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento; se estes sinais ou sintomas ocorrerem durante o tratamento, **Traxonol** deve ser descontinuado.

Bloqueadores dos canais de cálcio podem ter efeitos inotrópicos negativos que podem ser aditivos aos do itraconazol. Adicionalmente, itraconazol pode inibir o metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio. Portanto, deve-se ter cautela ao administrar concomitantemente itraconazol e bloqueadores dos canais de cálcio, devido a maior risco de insuficiência cardíaca congestiva.

Potencial para interações

A coadministração de medicamentos específicos com o itraconazol pode resultar em alterações da eficácia do itraconazol e/ou do medicamento coadministrado, efeitos com risco à vida e/ou morte súbita. Os medicamentos que são contraindicados, não recomendados ou que devem ser usados com cautela em combinação com o itraconazol estão descritos no item “Interações Medicamentosas”.

Hipersensibilidade cruzada

Existem informações limitadas a respeito da hipersensibilidade cruzada entre o itraconazol e outros agentes antifúngicos azóis. Deve-se ter cuidado na prescrição de **Traxonol** a pacientes com hipersensibilidade a outros agentes azóis.

Neuropatia

Se ocorrer neuropatia que possa ser atribuída ao **Traxonol**, o tratamento deverá ser descontinuado.

Perda da audição

Perda da audição transitória ou permanente foi relatada em pacientes recebendo tratamento com itraconazol. Muitos destes relatos incluem administração concomitante de quinidina, que é contraindicada (vide “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”). Geralmente, a perda de audição se resolve com a interrupção do tratamento, mas pode persistir em alguns pacientes.

Resistência cruzada

Na candidíase sistêmica, se houver suspeita de cepas das espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol, não se pode assumir que elas sejam sensíveis ao itraconazol. Assim, recomenda-se um teste de sensibilidade antes de iniciar o tratamento com o itraconazol.

Intercambiabilidade

Não é recomendado que **Traxonol** e itraconazol solução oral sejam intercambiados, porque a exposição ao medicamento é maior com a solução oral do que com a cápsula, quando a mesma dose do medicamento é administrada.

Efeitos hepáticos

Casos muito raros de hepatotoxicidade, incluindo alguns casos de insuficiência hepática aguda fatal, ocorreram com o uso de itraconazol. A maioria destes casos envolveu pacientes que apresentavam doença hepática preexistente, tratados para indicações sistêmicas, apresentavam outras condições médicas significantes e/ou estavam recebendo outros medicamentos hepatotóxicos. Alguns pacientes não apresentavam fatores de risco evidentes para doença hepática. Alguns destes casos foram observados durante o primeiro mês de tratamento, incluindo alguns na primeira semana. Monitoramento da função hepática deve ser considerado em pacientes recebendo tratamento com **Traxonol**. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente aos seus médicos sinais e sintomas sugestivos de hepatite tais como anorexia, náusea, vômito, fadiga, dor abdominal ou urina escura. Nestes pacientes, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e testes de função hepática devem ser realizados.

Os dados disponíveis sobre o uso de itraconazol em pacientes com comprometimento hepático são limitados. Deve-se ter cautela quando o medicamento for administrado nesta população de pacientes. Recomenda-se que pacientes com comprometimento hepático sejam cuidadosamente monitorados quando estiverem recebendo itraconazol. Recomenda-se que a meia-vida de eliminação prolongada do itraconazol, observada em estudo clínico de dose oral única de itraconazol cápsulas em pacientes com cirrose, seja considerada para a tomada de decisão de iniciar o tratamento com outros medicamentos metabolizados pela CYP3A4.

Em pacientes com níveis anormais ou elevados de enzimas hepáticas ou com doença hepática ativa, ou que apresentaram toxicidade hepática com outros medicamentos, o tratamento com **Traxonol** é fortemente desencorajado,

exceto na presença de uma situação grave ou com risco à vida, onde o benefício esperado excede o risco. Recomenda-se que o monitoramento da função hepática seja realizado em pacientes com anormalidades preexistentes da função hepática ou naqueles que apresentaram toxicidade hepática com outros medicamentos (vide “Propriedades farmacocinéticas – Populações especiais, Insuficiência hepática”).

Acidez gástrica diminuída

A absorção do itraconazol das cápsulas de **Traxonol** é afetada quando a acidez gástrica está diminuída. Em pacientes com acidez gástrica diminuída, quer por uma doença (por exemplo, acloridria) ou por medicação concomitante (por exemplo, pacientes que estão tomando medicamentos que reduzem a acidez gástrica), é recomendado administrar **Traxonol** com uma bebida ácida (como refrigerante não dietético a base de cola). A atividade antifúngica deve ser monitorada e a dose de itraconazol aumentada, se necessário (vide “Interações medicamentosas” e “Propriedade farmacocinéticas - Absorção”).

Pacientes pediátricos

Dados clínicos sobre o uso de itraconazol em pacientes pediátricos são limitados. O uso de **Traxonol** em pacientes pediátricos não é recomendado, a menos que seja determinado que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.

Pacientes idosos

Os dados clínicos sobre o uso de itraconazol cápsulas em pacientes idosos são limitados. O uso de **Traxonol** nestes pacientes só é recomendado se o potencial benefício superar os potenciais riscos. Em geral, recomenda-se que a seleção da dose para um paciente idoso seja levada em consideração, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e da presença de doença concomitante ou outro tratamento medicamentoso.

Insuficiência renal

Dados limitados estão disponíveis sobre o uso oral de itraconazol em pacientes com insuficiência renal. A exposição ao itraconazol pode ser menor em alguns pacientes com insuficiência renal. Recomenda-se cautela quando o itraconazol for administrado em pacientes desta população, e um ajuste da dose pode ser considerado.

Pacientes imunocomprometidos

Em pacientes imunocomprometidos (por exemplo, pacientes neutropênicos, com AIDS ou transplantados), a biodisponibilidade oral de **Traxonol** pode estar reduzida.

Pacientes com risco de vida imediato por infecção fúngica sistêmica

Devido às propriedades farmacocinéticas (vide “Propriedades farmacocinéticas”), **Traxonol** não é recomendado para iniciar o tratamento em pacientes que apresentarem risco de morte imediato por infecção fúngica sistêmica.

Pacientes com AIDS



Nos pacientes com AIDS que receberam recentemente um tratamento para infecções fúngicas sistêmicas, tais como esporotricose, blastomicose, histoplasmose ou criptococose (meníngea e não-meningea) com risco de recaída, o médico deve avaliar a necessidade de um tratamento de manutenção.

Fibrose cística

Em pacientes com fibrose cística, uma variabilidade nos níveis terapêuticos de itraconazol foi observada com dose no estado de equilíbrio de itraconazol solução oral usando 2,5mg/kg duas vezes ao dia. Concentrações no estado de equilíbrio > 250ng/mL foram alcançados em aproximadamente 50% dos pacientes maiores de 16 anos de idade, mas em nenhum paciente com menos de 16 anos de idade. Se um paciente não responde a **Traxonol**, deve-se considerar a mudança para tratamento alternativo.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez (Categoria C)



Traxonol não deve ser usado durante a gravidez exceto nos casos de risco de vida quando o benefício potencial para a mãe superar os potenciais danos ao feto (vide “Contraindicações”).

Em estudos em animais o itraconazol apresentou toxicidade reprodutiva.

Existem informações limitadas a respeito do uso de itraconazol durante a gravidez. Durante a experiência pós-comercialização foram relatados casos de anormalidades congênitas, incluindo tanto malformações esqueléticas, do trato genitourinário, cardiovascular e oftalmológica, como malformações cromossômicas e múltiplas. A relação causal com itraconazol não foi estabelecida.

Dados epidemiológicos da exposição ao itraconazol durante o primeiro trimestre da gravidez (maioria das pacientes recebendo tratamento de curto prazo para candidíase vulvovaginal) não demonstraram um risco aumentado para malformação quando comparado aos indivíduos controles não expostos a teratógenos conhecidos. Tem sido demonstrado que itraconazol atravessa a placenta em ratos.

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

Mulheres férteis

Mulheres com potencial de engravidar utilizando **Traxonol** devem tomar precauções contraceptivas. Precauções contraceptivas adequadas devem ser mantidas até o próximo período menstrual após o término do tratamento com **Traxonol**.

Lactação

Quantidades muito pequenas de itraconazol são excretadas no leite humano. Portanto, os benefícios esperados com o uso de **Traxonol** devem ser ponderados contra o risco potencial da lactação. Em caso de dúvida, a paciente não deverá amamentar.

Fertilidade

Vide “Dados de segurança pré-clínicos” para informações relevantes sobre fertilidade animal para itraconazol.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Ao dirigir veículos e operar máquinas, deve-se levar em consideração a possibilidade de ocorrência de reações adversas como tontura, transtornos visuais e perda da audição (vide “Reações adversas”), as quais podem ocorrer em alguns casos e devem ser levadas em consideração.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O itraconazol é um medicamento com elevado potencial de interação. Os vários tipos de interação e as recomendações gerais associadas estão descritas abaixo. Além disso, é fornecida uma tabela com exemplos de medicamentos que podem interagir com itraconazol, organizada por família de medicamentos para facilitar a consulta. Esta lista de exemplos não é abrangente e, por conseguinte, a bula de cada fármaco coadministrado com itraconazol deve ser consultada para obter-se informações relacionadas com a via de metabolismo, via de interação, riscos potenciais e ações específicas a tomar em relação à coadministração.

O itraconazol é metabolizado principalmente pela CYP3A4. Outras substâncias que compartilham desta via metabólica ou que modificam a atividade da CYP3A4 podem influenciar a farmacocinética do itraconazol. A coadministração de itraconazol com indutores moderados ou potentes da CYP3A4 pode diminuir a biodisponibilidade do itraconazol e hidróxi-itraconazol a ponto de reduzir a eficácia. A coadministração com inibidores moderados ou

potentes da CYP3A4 pode aumentar a biodisponibilidade de itraconazol, podendo resultar em efeitos farmacológicos aumentados ou prolongados do itraconazol.

A absorção do itraconazol a partir da formulação cápsula é menor em indivíduos com acidez gástrica reduzida. Medicamentos que reduzem a acidez gástrica prejudicam a absorção de itraconazol a partir das cápsulas de itraconazol. Para contrabalançar este efeito, recomenda-se administrar as cápsulas de itraconazol com uma bebida ácida (tal como refrigerante não dietético à base de cola) após coadministração com medicamentos que reduzem a acidez gástrica (vide “Advertências e precauções”).

O itraconazol e seu principal metabólito, hidróxi-itraconazol, são inibidores potentes da CYP3A4. O itraconazol é um inibidor dos transportadores de medicamentos glicoproteína-P e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). O itraconazol pode inibir o metabolismo de medicamentos metabolizados pela CYP3A4 e pode inibir o transporte de medicamentos pela glicoproteína-P e/ou pela BCRP, podendo resultar no aumento das concentrações plasmáticas desses medicamentos e/ou dos seus metabólitos ativos quando estes são administrados com itraconazol. As elevadas concentrações plasmáticas podem aumentar ou prolongar tanto os efeitos terapêuticos como os adversos destes medicamentos. Para alguns medicamentos, a coadministração com itraconazol pode resultar em concentrações plasmáticas diminuídas do medicamento ou de sua fração ativa, podendo resultar em eficácia reduzida do medicamento.

Após interrupção do tratamento clínico com itraconazol, as concentrações plasmáticas diminuem abaixo do limite de detecção dentro de 7 a 14 dias, dependendo da dose e duração do tratamento. Em pacientes com cirrose hepática ou recebendo inibidores da CYP3A4, as concentrações plasmáticas diminuem mais lentamente. Isto é particularmente importante e deve ser levado em consideração quando se inicia a terapia com medicamentos cujo metabolismo seja afetado pelo itraconazol.

As seguintes recomendações gerais se aplicam, a menos que indicado de forma diferente na tabela.

• **Contraindicado:** Em nenhuma circunstância o medicamento deve ser coadministrado com itraconazol. Isso se aplica a:

Substratos da CYP3A4 para os quais as concentrações plasmáticas aumentadas possam aumentar ou prolongar os efeitos terapêuticos e/ou adversos em tal extensão a ponto de acarretar uma situação potencialmente grave (vide “Contraindicações”).

• **Não recomendado:** Recomenda-se que o uso do medicamento seja evitado, a menos que os benefícios superem os riscos potencialmente maiores. Se a coadministração não puder ser evitada, recomenda-se monitoração clínica, e adaptação da dosagem de itraconazol e/ou do medicamento coadministrado conforme necessário. Quando apropriado, recomenda-se que as concentrações plasmáticas sejam medidas. Isso se aplica a:

- Indutores moderados ou potentes da CYP3A4: não recomendados a partir de 2 semanas antes e durante o tratamento com itraconazol;

- Substratos da CYP3A4/P-gp/BCRP para os quais as concentrações plasmáticas aumentadas ou diminuídas resultem em risco significativo: não recomendado durante e até 2 semanas após o tratamento com itraconazol.

• **Uso com cautela:** recomenda-se monitoração cuidadosa quando o medicamento é coadministrado com itraconazol. Após administração concomitante, recomenda-se que os pacientes sejam cuidadosamente monitorados e que a dosagem de itraconazol e/ou do medicamento coadministrado seja adaptada quando necessário. Quando apropriado, recomenda-se que as concentrações plasmáticas sejam avaliadas. Isso se aplica a:

- Medicamentos que reduzem a acidez gástrica (somente para cápsulas de itraconazol);

- Inibidores moderados ou potentes da CYP3A4;

- Substratos da CYP3A4/P-gp/BCRP para os quais as concentrações plasmáticas aumentadas ou diminuídas resultem em risco clinicamente relevante.

Exemplos de medicamentos que interagem são descritos na tabela abaixo. Os medicamentos descritos nesta tabela são baseados em estudos de interação com medicamentos, relatos de casos ou interações potenciais com base no mecanismo de interação.

Classe terapêutica	Efeito esperado/potencial nos níveis do medicamento (vide notas de rodapé para informações adicionais)	Comentários clínicos (vide códigos acima para informações adicionais)
Alfabloqueadores		
alfuzosina silodosina tansulosina	alfuzosina $C_{máx}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a silodosina $C_{máx}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a tansulosina $C_{máx}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a	Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas à alfuzosina/silodosina/tansulosina.
Analgésicos		
Alfentanila buprenorfina (IV e sublingual) oxicodona sufentanila	alfentanila AUC ($\uparrow\uparrow$ a $\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a buprenorfina $C_{máx}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a oxicodona $C_{máx}$ \uparrow , AUC $\uparrow\uparrow$ sufentanila aumento da concentração (extensão desconhecida) ^{a,b}	Utilizar com cautela, monitorar as reações adversas relacionadas ao analgésico, pode ser necessário redução da dose de alfentanila/buprenorfina/oxicodona/sufentanila.
fentanila	fentanila IV AUC ($\uparrow\uparrow$) ^a outras formulações de fentanila: aumento da concentração (extensão desconhecida) ^{a,b}	Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas à fentanila.
levacetilmetadol (levometadil)	levacetilmetadol $C_{máx}$ ($\uparrow\uparrow$), AUC ($\uparrow\uparrow\uparrow$) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao levacetilmetadol, tais como prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes (TdP).
metadona	(R)-metadona $C_{máx}$ (\uparrow), AUC (\uparrow) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após o tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à metadona,



		tais como depressão respiratória potencialmente fatal, prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes (TdP).
Antiarrítmicos		
digoxina	digoxina C _{máx} ↑, AUC ↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à digoxina, pode ser necessário redução da dose de digoxina ^c .
disopiramida	aumento da concentração de disopiramida (↑↑) ^{a,b}	Contraindicado durante e por 2 semanas após o tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à disopiramida, tais como arritmias graves, incluindo Torsade de Pointes (TdP).
dofetilida	dofetilida C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à dofetilida, tais como arritmias ventriculares graves, incluindo Torsade de Pointes (TdP).
dronedarona	dronedarona C _{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à dronedarona, tais como prolongamento do intervalo QT e morte cardiovascular.
quinidina	quinidina C _{máx} ↑, AUC ↑↑	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à dronedarona, tais como prolongamento do intervalo QT, Torsade de Pointes (TdP), hipotensão, confusão e delírio.
Antibacterianos		
bedaquilina	bedaquilina C _{máx} (↔), AUC (↑) durante 2 semanas de bedaquilina uma vez ao dia ^a	Não recomendada coadministração por mais do que 2 semanas a qualquer momento durante uso de bedaquilina.
ciprofloxacino eritromicina	itraconazol C _{máx} ↑, AUC ↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas ao itraconazol, pode ser necessário redução da dose de itraconazol.
claritromicina	aumento da concentração de claritromicina (extensão desconhecida) ^{a,b} itraconazol C _{máx} ↑, AUC ↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas ao itraconazol e/ou claritromicina ^c , pode ser necessário redução da dose de itraconazol e/ou claritromicina.
delamanida	aumento da concentração de delamanida (extensão	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à






trimetrexato	desconhecida) ^{a,b} aumento da concentração de trimetrexato (extensão desconhecida) ^{a,b}	delamanida/trimetrexato, pode ser necessário redução da dose de delamanida ou do trimetrexato ^c .
isoniazida	isoniazida: redução da concentração de itraconazol (↓↓↓) ^{a,b}	Não recomendado 2 semanas antes e durante o tratamento com itraconazol. A eficácia de itraconazol pode ser reduzida.
rifampicina	rifampicina: itraconazol AUC ↓↓↓	
rifabutina	aumento da concentração de rifabutina (extensão desconhecida) ^{a,b} itraconazol: Cmáx ↓↓, AUC ↓↓	Não recomendado 2 semanas antes, durante e por 2 semanas após o tratamento com itraconazol. A eficácia de itraconazol pode ser reduzida e aumento do risco de reações adversas relacionadas à rifabutina ^c .
telitromicina	Em indivíduos saudáveis: telitromicina Cmáx ↑, AUC ↑ Em insuficiência renal grave: telitromicina AUC (↑↑) ^a Em insuficiência hepática grave: aumento da concentração de telitromicina (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado em pacientes com insuficiência renal ou hepática durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à telitromicina, tais como hepatotoxicidade, prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes (TdP). Uso com cautela em outros pacientes: monitorar reações adversas à telitromicina, pode ser necessário redução da dose de telitromicina.
Medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários		
apixabana	apixabana Cmáx (↑), AUC (↑) ^a	Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas à apixabana/rivaroxabana/vorapaxar.
rivaroxabana	rivaroxabana Cmáx (↑), AUC (↑ a ↑↑) ^a	
vorapaxar	vorapaxar Cmáx (↑), AUC (↑) ^a	
cumarínicos (exemplo, varfarina)	cumarínicos (exemplo, varfarina) aumento da concentração (extensão desconhecida) ^{a,b}	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas a cumarínicos/cilostazol, pode ser necessário redução da dose de cumarínicos/cilostazol ^c .
cilostazol	cilostazol Cmáx (↑), AUC (↑↑) ^a	
dabigatrana	dabigatrana Cmáx (↑↑), AUC	Utilizar com cautela, monitorar reações

V.05_06/2017

	(↑↑) ^a	adversas relacionadas à dabigatrana, pode ser necessário redução da dose de dabigatrana ^c .
ticagrelor	ticagrelor C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao ticagrelor, tal como sangramento.
carbamazepina	(↑) ^{a,b} concentração da carbamazepina (↓↓) ^{a,b} concentração de itraconazol	Não recomendado 2 semanas antes, durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Eficácia do itraconazol pode ser reduzida e aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas à carbamazepina.
fenobarbital	fenobarbital: (↓↓↓) ^{a,b} concentração de itraconazol	Não recomendado 2 semanas antes, durante o tratamento com itraconazol. Eficácia do itraconazol pode ser reduzida.
fenitoína	fenitoína: itraconazol AUC ↓↓↓	
Antidiabéticos		
repaglinida	repaglinida C _{máx} ↑, AUC ↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à repaglinida/saxagliptina, pode ser necessário redução da dose de repaglinida/saxagliptina ^c .
saxagliptina	saxagliptina C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
Anti-helmínticos, antifúngicos e antiprotozoários		
arteméter	arteméter C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à arteméter/lumefantrina/quinina ^c . Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas.
lumefantrina	lumefantrina C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	
quinina	quinina C _{máx} ↔, AUC ↑	
halofantrina	aumento da concentração de halofantrina (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado durante e por 2 semanas após o tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à halofantrina, tais como prolongamento do intervalo QT e arritmias fatais.
isavuconazol	isavuconazol C _{máx} (↔), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após o tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao isavuconazol, tais como reações adversas hepáticas e toxicidade embriofetal.
praziquantel	praziquantel C _{máx} (↑↑), AUC (↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas ao praziquantel, pode ser necessário redução da dose de praziquantel ^c .
Anti-histamínico		

astemizol	astemizol C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao astemizol, tais como prolongamento do intervalo QT, Torsade de Pointes (TdP) e outras arritmias ventriculares.
bilastina ebastina rupatadina	bilastina C _{máx} (↑↑), AUC (↑) ^a ebastina C _{máx} ↑↑, AUC ↑↑↑ aumento da concentração de rupertadina (↑↑↑↑) ^{a,b}	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à bilastina/ebastina/rupertadina ^c , pode ser necessário redução da dose de bilastina/ebastina/rupertadina ^c
mizolastina	mizolastina C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à mizolastina, tal como prolongamento do intervalo QT.
terfenadina	aumento da concentração de terfenadina (extensão desconhecida) ^b	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à terfenadina, tais como prolongamento do intervalo QT, Torsade de Pointes (TdP) e outras arritmias ventriculares.
Medicamentos para a enxaqueca		
eletriptana	eletriptana C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas à eletriptana, pode ser necessário redução da dose de eletriptana.
alcaloides do Ergot (tais como diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina)	aumento da concentração dos alcaloides do Ergot (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas aos alcaloides do Ergot, tal como ergotismo.
Antineoplásicos		
bortezomibe brentuximabe vedotina bussulfano erlotinibe gefitinibe	bortezomibe AUC (↑) ^a brentuximabe vedotina AUC (↑) ^a bussulfano C _{máx} ↑, AUC ↑ erlotinibe C _{máx} (↑↑), AUC (↑) ^a gefitinibe C _{máx} ↑, AUC ↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c relacionadas a medicamentos antineoplásicos, pode ser necessário redução da dose dos medicamentos antineoplásicos.

imatinibe	imatinibe Cm _{max} (↑), AUC (↑) ^a	
ixabepilona	ixabepilona Cm _{max} (↔), AUC (↑) ^a	
nintedanibe	nintedanibe Cm _{max} (↑), AUC (↑) ^a	
panobinostate	panobinostate Cm _{max} (↑), AUC (↑) ^a	
ponatinibe	ponatinibe Cm _{max} (↑), AUC (↑) ^a	
ruxolitinibe	ruxolitinibe Cm _{max} (↑), AUC (↑) ^a	
sonidegibe	sonidegibe Cm _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	
vandetanibe	vandetanibe Cm _{max} (↔), AUC ↑	
idelalisibe	idelalisibe Cm _{max} (↑), AUC (↑) ^a aumento da concentração sérica de itraconazol (extensão desconhecida) ^{a,b}	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c relacionadas ao itraconazol e/ou idelalisibe, pode ser necessário redução da dose de itraconazol e/ou idelalisibe.
axitinibe	axitinibe Cm _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	<p>Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas^c relacionadas a medicamentos antineoplásicos.</p> <p>Para cabazitaxel, apesar de alteração de parâmetros farmacocinéticos não ter atingido significância estatística em estudo de interação com dose reduzida do medicamento com cetoconazol, observou-se elevada variabilidade nos resultados.</p> <p>Para ibrutinibe, consulte a bula para ações específicas a serem tomadas.</p>
bosutinibe	bosutinibe Cm _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	
cabazitaxel	cabazitaxel Cm _{max} (↔), AUC (↔) ^a	
cabozantinibe	cabozantinibe Cm _{max} (↔), AUC (↑) ^a	
ceritinibe	ceritinibe Cm _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	
cobimetinibe	cobimetinibe Cm _{max} ↑↑, AUC ↑↑↑	
crizotinibe	crizotinibe Cm _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	
dabrafenibe	dabrafenibe AUC (↑) ^a	
dasatinibe	dasatinibe Cm _{max} (↑↑), AUC	

docetaxel	(↑↑) ^a	
ibrutinibe	docetaxel AUC (↔ a ↑↑) ^a	
lapatinibe	ibrutinibe C _{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	
nilotinibe	lapatinibe C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
olaparibe	nilotinibe C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	
pazopanibe	olaparibe C _{máx} ↑, AUC ↑↑	
sunitinibe	pazopanibe C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	
trabectedina	sunitinibe C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	
trastuzumabe entansina	trabectedina C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a aumento da concentração de trastuzumabe entansina (extensão desconhecida) ^{a,b}	
alcaloides de vinca	aumento da concentração dos alcaloides de vinca (extensão desconhecida) ^{a,b}	
regorafenibe	regorafenibe AUC (↓↓ por estimativa de fração ativa)	Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. A eficácia de regorafenibe pode ser reduzida.
irinotecano	aumento da concentração do irinotecano e seus metabólitos ativos (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao irinotecano, tais como mielossupressão, com risco potencial de vida, e diarreia.
Antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos		
alprazolam	alprazolam C _{máx} ↔, AUC ↑↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas relacionadas aos antipsicóticos, ansiolíticos ou hipnóticos pode ser necessário redução da dose destes medicamentos.
aripirazol	aripirazol C _{máx} ↑, AUC ↑	
brotizolam	brotizolam C _{máx} ↔, AUC ↑↑	
bupirona	bupirona C _{máx} ↑↑↑, AUC	

haloperidol	↑↑↑↑ haloperidol C _{máx} ↑, AUC ↑	
midazolam (IV)	midazolam (IV) aumento da concentração ↑↑ ^b	
perospirona	perospirona C _{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	
quetiapina	quetiapina C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	
ramelteona	ramelteona C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	
risperidona	risperidona aumento da concentração ↑ ^b	
suvorexanto	suvorexanto C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	
zopiclona	zopiclona C _{máx} ↑, AUC ↑	
lurasidona	lurasidona C _{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à lurasidona, tais como hipotensão, colapso circulatório, sintomas extrapiramidais graves, convulsões.
midazolam (oral)	midazolam (oral) C _{máx} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ a ↑↑↑↑	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao midazolam, tais como depressão respiratória, parada cardíaca, sedação prolongada e coma.
pimozida	pimozida C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à pimozida, tais como arritmias cardíacas, possivelmente associadas ao prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes (TdP).
sertindol	aumento da concentração de sertindol (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao sertindol,

		tais como prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes (TdP).
triazolam	triazolam Cm _{max} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ a ↑↑↑↑	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao triazolam, tais como convulsões, depressão respiratória, angioedema, apneia e coma.
Antivirais		
Asunaprevir (potencializador) fumarato de tenofovir desoproxila (TDF)	asunaprevir Cm _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a aumento da concentração de tenofovir (extensão desconhecida) ^{a,b}	Utilizar com cautela, contudo, consulte a bula para ações específicas a serem tomadas.
boceprevir	boceprevir Cm _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a aumento da concentração de itraconazol (extensão desconhecida) ^{a,b}	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c relacionadas ao itraconazol e/ou boceprevir, pode ser necessário redução da dose de itraconazol. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas.
cobicistate	aumento da concentração de cobicistate (extensão desconhecida) ^{a,b} aumento da concentração de itraconazol (extensão desconhecida) ^{a,b}	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c relacionadas ao itraconazol, pode ser necessário redução da dose de itraconazol.
daclatasvir vaniprevir	daclatasvir Cm _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a vaniprevir Cm _{max} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c relacionadas ao daclatasvir/vaniprevir, pode ser necessário redução da dose de daclatasvir/vaniprevir.
darunavir (potencializado) fosamprenavir (potencializado com ritonavir) telaprevir	darunavir potencializado com ritonavir: itraconazol Cm _{max} (↑↑), AUC (↑↑) ^a fosamprenavir potencializado com ritonavir: itraconazol Cm _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a telaprevir: itraconazol Cm _{max} (↑), AUC (↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas, pode ser necessário redução da dose de itraconazol.
elvitegravir (potencializado)	elvitegravir Cm _{max} (↑), AUC (↑) ^a aumento da concentração de itraconazol (extensão	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c relacionadas ao itraconazol e/ou elvitegravir (potencializado com ritonavir).

	desconhecida) ^{a,b}	Pode ser necessário redução da dose de itraconazol. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas para elvitegravir.
efavirenz nevirapina	efavirenz: itraconazol C _{máx} ↓, AUC ↓ nevirapina: itraconazol C _{máx} ↓, AUC ↓↓	Não recomendado nas 2 semanas antes e durante o tratamento com itraconazol. Eficácia do itraconazol pode ser reduzida.
indinavir	↑ ^b concentração de itraconazol indinavir C _{máx} ↔, AUC ↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c relacionadas ao itraconazol e/ou indinavir. Pode ser necessário redução da dose de itraconazol e/ou indinavir.
maraviroque	maraviroque C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c . Pode ser necessário redução da dose de maraviroque.
ritonavir	itraconazol C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a ritonavir C _{máx} (↔), AUC (↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar as reações adversas ^c ao itraconazol e/ou ritonavir. Pode ser necessário redução da dose de itraconazol. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas para ritonavir.
saquinavir	saquinavir (não potencializado) C _{máx} ↑↑, AUC ↑↑↑ itraconazol (com saquinavir potencializado) C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c ao itraconazol e/ou saquinavir. Pode ser necessário redução da dose de itraconazol. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas para saquinavir.
simeprevir	simeprevir C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Não recomendado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol.
Bloqueadores de canais de cálcio		
bepiridil	aumento da concentração de bepridil (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao bepridil, tais como novas arritmias, taquicardia ventricular do tipo Torsade de Pointes (TdP).
diltiazem	aumento da concentração de diltiazem & itraconazol (extensão desconhecida) ^{a,b}	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c relacionadas ao itraconazol e/ou diltiazem, pode ser necessário redução da dose de itraconazol e/ou diltiazem.
felodipino lercanidipino	felodipino C _{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑ lercanidipino AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à diidropiridina, tais como hipotensão e edema

nisoldipino	nisoldipino C _{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	periférico.
outras diidropiridinas verapamil	aumento da concentração da diidropiridina (extensão desconhecida) ^{a,b} aumento da concentração de verapamil (extensão desconhecida) ^{a,b}	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c à diidropiridina e/ou verapamil, pode ser necessário redução da dose da diidropiridina e/ou verapamil.
Medicamentos cardiovasculares, Diversos		
alisquireno	alisquireno C _{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	Não recomendado durante e nas 2 semanas após tratamento com itraconazol. Risco aumentado de reações adversas relatadas para medicamentos cardiovasculares.
riociguate	riociguate C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	
sildenafil (hipertensão pulmonar) tadalafila (hipertensão pulmonar)	aumento da concentração de sildenafil/tadalafila (extensão desconhecida, mas o efeito pode ser maior do que o relatado com medicamentos urológicos) ^{a,b}	
bosentana	bosentana C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c à bosentana e/ou guanfacina, pode ser necessário redução da dose de bosentana e/ou guanfacina.
guanfacina	guanfacina C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	
ivabradina	ivabradina C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à ivabradina, tais como fibrilação atrial, bradicardia, parada sinusal e bloqueio cardíaco.
ranolazina	ranolazina C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à ranolazina, tais como prolongamento do intervalo QT e insuficiência renal.
Contraceptivos		
dienogeste	dienogeste C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c a contraceptivos. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas para dienogeste/ulipristal.
ulipristal	ulipristal C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	
Diuréticos		
eplerenona	eplerenona C _{máx} (↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à eplerenona,

		tais como hipercalemia e hipotensão.
Medicamentos gastrintestinais		
aprepitanto loperamida netupitanto	aprepitanto AUC (↑↑↑) ^a loperamida C _{máx} ↑↑, AUC ↑↑ netupitanto C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c ao aprepitanto/loperamida/netupitanto. Pode ser necessário redução da dose de aprepitanto/loperamida. Consulte a bula para ações específicas a serem tomadas para netupitanto.
cisaprida	aumento da concentração de cisaprida (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à cisaprida, tais como eventos cardiovasculares graves incluindo prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares graves e Torsade de Pointes (TdP).
domperidona	domperidona C _{máx} ↑↑, AUC ↑↑	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à domperidona, tais como arritmias ventriculares graves e morte cardíaca repentina.
medicamentos que reduzem a acidez gástric	itraconazol: C _{máx} ↓↓, AUC ↓↓	Utilizar com cautela: Medicamentos que reduzem a acidez gástrica: por ex, medicamentos neutralizadores de ácido, como hidróxido de alumínio ou supressores de secreção ácida, como antagonistas do receptor H ₂ e inibidores da bomba de próton. Quando tratamento concomitante com medicamentos neutralizadores de ácidos (ex.: hidróxido de alumínio) estes devem ser administrados pelo menos 2 horas antes ou 2 horas após ingestão de itraconazol (vide “Advertências e precauções”).
naloxegol	naloxegol C _{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao naloxegol, tais como sintomas de abstinência a opioides.
<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> diminuição da colonização (extensão desconhecida)	Não recomendado durante e nas 2 semanas após tratamento com itraconazol. A eficácia de <i>Saccharomyces boulardii</i> pode ser reduzida.
Imunossuppressores		

V.05_06/2017

budesonida	budesonida (inalação) C _{máx} ↑, AUC ↑↑ budesonida (outras formas) aumento da concentração (extensão desconhecida) ^{a,b}	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c a imunossuppressores. Pode ser necessário redução da dose de imunossuppressores.
ciclesonida	ciclesonida (inalação) C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
ciclosporina	ciclosporina (IV) aumento da concentração ↔ a ↑ ^b ciclosporina (outras formas) aumento da concentração (extensão desconhecida) ^{a,b}	
dexametasona	dexametasona C _{máx} ↔ (IV) ↑ (oral), AUC ↑↑ (IV, oral)	
fluticasona	fluticasona (inalação) aumento da concentração ↑ ^b fluticasona (nasal) aumento da concentração (↑) ^{a,b}	
metilprednisolona	metilprednisolona (oral) C _{máx} ↑ a ↑↑, AUC ↑↑ metilprednisolona (IV) AUC ↑↑	
tacrolimo	tacrolimo (IV) aumento da concentração ↑ ^b	
tensirolimo	tacrolimo (oral) C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a tensirolimo (IV) C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
everolimo	everolimo C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Não recomendado durante e nas 2 semanas após tratamento com itraconazol ^c . Aumento do risco de reações adversas relacionadas ao everolimo /sirolimo.
sirolimo (rapamicina)	sirolimo C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	
Medicamentos reguladores de lipídeos		
atorvastatina	atorvastatina C _{máx} ↔ a ↑↑,	Utilizar com cautela, monitorar reações

	AUC ↑ a ↑↑	adversas ^c à atorvastatina. Pode ser necessário redução da dose de atorvastatina.
lomitapida	lomitapida C _{máx} (↑↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à lomitapida, tais como hepatotoxicidade e reações gastrointestinais graves.
lovastatina	lovastatina C _{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à lovastatina/sinvastatina, tais como miopatia, rabdomiólise e alterações nas enzimas hepáticas.
sinvastatina	sinvastatina C _{máx} ↑↑↑, AUC ↑↑↑	
Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais		
meloxicam	meloxicam C _{máx} ↓↓, AUC ↓	Utilizar com cautela, monitorizar redução de eficácia do meloxicam, poderá ser necessário adaptação da dose do meloxicam.
Medicamentos respiratórios		
salmeterol	salmeterol C _{máx} (↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Não recomendado durante e nas 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas ao salmeterol.
ISRS, antidepressivos e tricíclicos e relacionados		
reboxetina	reboxetina C _{máx} (↔), AUC (↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c à reboxetina/venlafaxina. Pode ser necessário redução da dose de reboxetina/venlafaxina.
venlafaxina	venlafaxina C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	
Medicamentos urológicos		
avanafila	avanafila C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à avanafila, tais como priapismo, problemas visuais e perda repentina da audição.
dapoxetina	dapoxetina C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à dapoxetina, tais como hipotensão ortostática e efeitos oculares.
darifenacina	darifenacina C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑ a ↑↑↑↑) ^a	Não recomendado durante e nas 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas à

varденафила	varденафила Cmáx (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	дарифенацина/varденафила.
дутастерида	аумену да концентрацу да дутастерида (екстенсу desconhecida) ^{a,b}	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas aos medicamentos urológicos. Pode ser necessário redução da dose de medicamentos urológicos; consulte a bula para ações específicas a serem tomadas para dutasterida. (Para sildenafil e tadalafila, vide também 'Medicamentos cardiovasculares', 'Medicamentos diversos e outras substâncias').
имидафенацина	имидафенацина Cmáx ↑, AUC ↑	
оксибутинина	аумену да концентрацу да оксибутинина ↑ ^b	
силденафила (дисфуңуо ерétил)	силденафила Cmáx (↑↑), AUC (↑↑ a ↑↑↑↑) ^a	
тадалафила (дисфуңуо ерétил e гиперплазия бенigna простáтика)	тадалафила Cmáx (↑), AUC (↑↑) ^a	
толтеролина	толтеролина Cmáx (↑ a ↑↑), AUC (↑↑) ^a em metabolizadores fracos da CYP2D6	
уденафила	уденафила Cmáx (↑), AUC (↑↑) ^a	
фесотеродина	фесотеродина Cmáx (↑↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado em pacientes com insuficiência renal ou hepática moderada a grave, durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à fesoterodina, tal como efeitos anticolinérgicos graves. Utilizar com cautela em outros pacientes, monitorar reações adversas à fesoterodina, pode ser necessário redução da dose de fesoterodina.
солифенацина	солифенацина Cmáx (↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado em pacientes com insuficiência renal grave ou insuficiência hepática moderada a grave, durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à solifenacina, tais como efeitos anticolinérgicos e prolongamento do intervalo QT. Utilizar com cautela em outros pacientes, monitorar reações adversas ^c à solifenacina,

		pode ser necessário redução da dose de solifenacina.
Medicamentos diversos e outras substâncias		
alitreinoína (oral)	alitreinoína C _{máx} (↑), AUC (↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas à alitreinoína / cabergolina / canabinoide / cinacalcete, pode ser necessário redução da dose ^e de alitreinoína / cabergolina / canabinoide / cinacalcete.
cabergolina	cabergolina C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
canabinoide	aumento da concentração do canabinoide (extensão desconhecida, mas provável) (↑↑) ^a	
cinacalcete	cinacalcete C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a	
colchicina	colchicina C _{máx} (↑), AUC (↑↑) ^a	Contraindicado em pacientes com insuficiência renal ou hepática, durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas à colchicina, como diminuição do débito cardíaco, arritmias cardíacas, dificuldades respiratórias e depressão da medula óssea. Não recomendado em outros pacientes durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas à colchicina.
eliglustate	EMs da CYP2D6: eliglustate C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a Maiores aumentos são esperados em IMs/PMs da CYP2D6 e após coadministração com um inibidor da CYP2D6.	Contraindicado em EMs da CYP2D6 que tomam um inibidor forte ou moderado da CYP2D6 / IMs e PMs da CYP2D6, durante e 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionados ao eliglustate, como prolongamento do intervalo PR, QTc e/ou QRS e arritmias cardíacas. Utilizar com cautela em metabolizadores extensivos da CYP2D6, monitorar reações adversas ^c ao eliglustate, pode ser necessário redução da dose do eliglustate.
alcaloides do Ergot	aumento da concentração dos alcaloides do Ergot (extensão desconhecida) ^{a,b}	Contraindicado durante e por 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas relacionadas aos alcaloides

		do Ergot, como ergotismo. (vide também 'Medicamentos para enxaqueca').
ivacaftor	ivacaftor C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c ao ivacaftor, pode ser necessário redução da dose de ivacaftor.
lumacaftor/ivacaftor	ivacaftor C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑) ^a lumacaftor C _{máx} (↔), AUC (↔) ^a diminuição da concentração do itraconazol, extensão desconhecida, mas provável ↓↓↓	Não recomendado nas 2 semanas anteriores, durante e 2 semanas após tratamento com itraconazol. A eficácia de itraconazol pode ser reduzida e aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas ao ivacaftor/lumacaftor.
Antagonistas do receptor de vasopressina		
conivaptana	conivaptana C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑↑) ^a	Não recomendado durante e 2 semanas após tratamento com itraconazol. Aumento do risco de reações adversas ^c relacionadas à conivaptana/ tolvaptana.
tolvaptana	tolvaptana C _{máx} (↑↑), AUC (↑↑↑) ^a	
mozavaptana	mozavaptana C _{máx} ↑, AUC ↑↑	Utilizar com cautela, monitorar reações adversas ^c à mozavaptana, pode ser necessário redução da dose de mozavaptana.

EMs: metabolizadores extensivos; IMs: metabolizadores intermediários, PMs: metabolizadores fracos; TdP: Torsade de Pointes.

Observação:

Aumento médio:

↑: <100% (i.e. < 2 vezes)

↑↑: 100-400% (i.e. ≥ 2 vezes a <5 vezes)

↑↑↑: 400-900% (i.e. ≥ 5 vezes e < 10 vezes)

↑↑↑↑: ≥ 10 vezes

Diminuição média:

↓: < 40%

↓↓: 40-80%

↓↓↓: > 80%

Sem efeito:

↔

Para o efeito (coluna do meio), é indicado o nome do medicamento original, mesmo quando o efeito estiver relacionado à fração ativa ou ao metabólito ativo de um medicamento.

^a Para os medicamentos com setas entre colchetes, a avaliação baseou-se no mecanismo de interação e na informação clínica de interação do medicamento com cetoconazol, outros inibidores potentes da CYP3A4 e/ou inibidores da

glicoproteína-P ou BCRP, em técnicas de modelagem, relatos de casos e/ou dados in vitro. Para os demais medicamentos, a avaliação baseou-se na informação clínica de interação do medicamento com itraconazol.

^b Os parâmetros farmacocinéticos não estavam disponíveis.

^c Consulte a bula correspondente para informações sobre eventos adversos relacionados ao medicamento.

População pediátrica

Estudos de interação foram conduzidos apenas em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Traxonol deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua 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:

Traxonol apresenta-se na forma de cápsula dura, composta por 2 (duas) partes, sendo uma rosa transparente e a outra azul transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Traxonol deve ser administrado por via oral.

Para se obter um grau máximo de absorção, **Traxonol** deve ser administrado imediatamente após uma refeição. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras.

Indicação ginecológica		
INDICAÇÃO	DOSE	DURAÇÃO DO TRATAMENTO
Candidíase vulvovaginal	200 mg duas vezes ao dia ou 200 mg uma vez ao dia	1 dia ou 3 dias
Indicações dermatológicas/mucosas/oftalmológicas		
INDICAÇÃO	DOSE	DURAÇÃO DO TRATAMENTO
Dermatomicose	200 mg uma vez ao dia ou 100 mg uma vez ao dia	7 dias ou 15 dias
Regiões altamente queratinizadas, como palma das mãos e planta dos pés	200 mg duas vezes ao dia ou 100 mg uma vez ao dia	7 dias ou 30 dias
Pitíriase versicolor	200 mg uma vez ao dia	7 dias
Candidíase oral	100 mg uma vez ao dia	15 dias
Em alguns pacientes imunodeprimidos, por exemplo, com neutropenia, portadores do vírus HIV ou transplantados, a biodisponibilidade oral do itraconazol pode estar diminuída. Portanto, pode ser necessário dobrar as doses.		
Ceratite micótica	200 mg uma vez ao dia	21 dias A duração do tratamento deve ser ajustada de acordo com a resposta clínica.
Onicomicose causadas por dermatófitos e/ou leveduras		
Onicomicose	Dose e duração do tratamento	

Pulsoterapia									
					Pulsoterapia consiste na administração de duas cápsulas (200mg duas vezes ao dia) durante 7 dias. Recomenda-se dois pulsos para infecções nas unhas das mãos e três pulsos para infecções nas unhas dos pés. Tratamentos em pulso são sempre separados por intervalos de 3 semanas sem medicamento. A resposta clínica se tornará evidente à medida que a unha crescer após a descontinuação do tratamento.				
Local afetado	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
Unhas do pé com ou sem envolvimento das unhas da mão	Pulso 1	Semanas livres de itraconazol			Pulso 2	Semanas livres de itraconazol			Pulso 3
Unhas da mão apenas	Pulso 1	Semanas livres de itraconazol			Pulso 2				
Onicomicose Tratamento contínuo	Dose				Duração do tratamento				
Unhas do pé com ou sem envolvimento das unhas da mão	200mg uma vez ao dia				3 meses				

A eliminação do itraconazol do tecido cutâneo e ungueal é mais lenta que a do plasma. Assim, a resposta clínica e micológica ideal é alcançada 2 a 4 semanas após a descontinuação do tratamento das infecções cutâneas e 6 a 9 semanas após a descontinuação das infecções das unhas.

Micoses sistêmicas			
Indicação	Dose	Duração Média do Tratamento ¹	Observações
Aspergilose	200mg uma vez ao dia.	2 – 5 meses	Aumentar a dose para 200mg duas vezes ao dia em caso de doença invasiva ou disseminada.
Candidíase	100,- 200mg uma vez ao dia	3 semanas – 7 meses	
Criptococose não-meningeana	200mg uma vez ao dia	2 meses -1 ano	Terapia de manutenção (casos meníngeos): uma vez ao dia
Meningite criptocócica	200mg uma vez ao dia		
Histoplasmose	200mg uma vez ao dia - 200mg duas vezes ao dia	8 meses	

Blastomicose	100mg uma vez ao dia – 200mg duas vezes ao dia	6 meses	
Esporotricose linfocutânea e cutânea	100mg uma vez ao dia	3 meses	
Paracoccidioomicose	100mg uma vez ao dia	6 meses	Dados de eficácia de itraconazol nesta dose para o tratamento de paracoccidioomicose em pacientes com AIDS não estão disponíveis.
Cromomicose	100 - 200mg uma vez ao dia	6 meses	

¹A duração do tratamento deve ser ajustada de acordo com a resposta clínica.

Populações especiais

Pacientes pediátrico

Dados clínicos sobre o uso de itraconazol em pacientes pediátricos são limitados. O uso de **Traxonol** em pacientes pediátricos não é recomendado, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais (vide “Advertências e Precauções”).

Pacientes idosos

Dados clínicos sobre o uso de itraconazol em pacientes idosos são limitados. O uso de **Traxonol** nestes pacientes só é recomendado se o potencial benefício superar os potenciais riscos. Em geral, recomenda-se que ao selecionar a dose para um paciente idoso seja levada em consideração a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, a presença de doenças concomitantes ou outro tratamento medicamentoso (vide “Advertências e precauções”).

Insuficiência hepática

São limitados os dados disponíveis sobre o uso de itraconazol oral em pacientes com insuficiência hepática. Este medicamento deve ser administrado com cautela em pacientes desta população (vide “Propriedades farmacocinéticas – Populações especiais, Insuficiência hepática”).

Insuficiência renal

São limitados os dados disponíveis sobre o uso oral de itraconazol em pacientes com insuficiência renal. A exposição ao itraconazol pode ser menor em alguns pacientes com insuficiência renal. Recomenda-se cautela quando este medicamento for administrado em pacientes nesta população e o ajuste de dose pode ser necessário.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Neste item são apresentadas as reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados como razoavelmente associados ao uso do itraconazol, com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Relação causal com o itraconazol não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas de estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dados de estudos clínicos

A segurança de itraconazol cápsulas foi avaliada em 8499 pacientes que participaram de 107 estudos clínicos abertos e duplo-cegos. Dos 8499 pacientes tratados com itraconazol cápsulas, 2104 pacientes foram tratados com itraconazol durante os estudos duplo-cegos. Todos os 8499 pacientes receberam pelo menos uma dose de itraconazol cápsulas para o tratamento de dermatomicoses ou onicomicoses e forneceram dados de segurança. As reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com itraconazol cápsulas nestes estudos clínicos são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com itraconazol cápsulas em 107 estudos clínicos

Classe de sistema / órgão	itraconazol cápsulas
Reação adversa	% (N= 8499)
Distúrbios do sistema nervoso	
Cefaleia	1,6
Distúrbios gastrintestinais	
Náusea	1,6
Dor abdominal	1,3

As reações adversas que ocorreram em $< 1\%$ dos pacientes tratados com itraconazol cápsulas nestes estudos clínicos estão listadas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas relatadas por $< 1\%$ dos pacientes tratados com itraconazol cápsulas em 107 estudos clínicos

Classe do sistema / órgão

Reação adversa

Infecções e infestações

Rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior.

Distúrbios do sistema linfático e do sangue

leucopenia

Distúrbios do sistema imunológico

hipersensibilidade

Distúrbios do sistema nervoso

Disgeusia, hipoestasia, parestesia

Distúrbios do ouvido e do labirinto

tinido

Distúrbios gastrintestinais

Constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, vômito.

Distúrbios hepatobiliares

Função hepática anormal, hiperbilirrubinemia.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Prurido, erupção cutânea, urticária.

Distúrbios urinários e renais

Polaciúria

Distúrbios das mamas e do sistema reprodutivo

Disfunção erétil, distúrbio da menstruação.

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Edema

Pacientes pediátricos

A segurança de itraconazol foi avaliada em 165 pacientes pediátricos com idade entre 1 e 17 anos que participaram em 14 estudos clínicos (4 estudos duplo-cegos controlados por placebo, 9 estudos abertos e 1 estudo com uma fase

aberta seguida de uma fase duplo-cega). Estes pacientes receberam pelo menos uma dose de itraconazol para tratamento de infecções fúngicas e forneceram dados de segurança.

Com base nos dados de segurança agrupados destes estudos clínicos, as reações adversas mais comuns relatadas em pacientes pediátricos foram: dor de cabeça (3,0%), vômito (3,0%), dor abdominal (2,4%), diarreia (2,4%), função hepática anormal (1,2%), hipotensão (1,2%), náusea (1,2%) e urticária (1,2%). Em geral, a natureza das reações adversas em pacientes pediátricos é semelhante às observadas em indivíduos adultos, mas a incidência é maior nos pacientes pediátricos.

Experiência pós-comercialização

Em adição às reações adversas relatadas durante os estudos clínicos e listadas anteriormente, as seguintes reações adversas foram relatadas durante a experiência pós-comercialização (vide Tabela a seguir). As frequências são fornecidas utilizando a seguinte convenção:

Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Muito rara ($< 1/10000$), incluindo relatos isolados.

Na Tabela 3, as reações adversas são apresentadas pela categoria de frequência baseada em taxas de relatos espontâneos.

Tabela 3. Reações adversas identificadas durante a experiência pós-comercialização com itraconazol por categoria de frequência estimada a partir de taxas de relatos espontâneos.

Distúrbios do sistema imunológico Muito rara	Doença do soro, edema angioneurótico, reação anafilática.
Distúrbios nutricionais e do metabolismo Muito rara	Hipertrigliceridemia
Distúrbios do sistema nervoso Muito rara	Tremor
Distúrbios oftalmológicos Muito rara	Distúrbios visuais (incluindo diplopia e visão turva)
Distúrbios do ouvido e do labirinto Muito rara	Perda transitória ou permanente da audição
Distúrbios cardíacos Muito rara	Insuficiência cardíaca congestiva
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino Muito rara	Dispneia
Distúrbios gastrintestinais Muito rara	Pancreatite
Distúrbios hepatobiliares Muito rara	Hepatotoxicidade grave (incluindo alguns casos de insuficiência hepática aguda fatal)
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo Muito rara	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulose exantemática generalizada aguda, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, vasculite leucocitoclástica, alopecia, fotossensibilidade
Exames laboratoriais Muito rara	Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea

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**

Em geral, os eventos adversos relatados com superdose foram consistentes com aqueles relatados com o uso do itraconazol.

Tratamento

No caso de superdose, devem ser adotadas medidas de suporte. Se considerado apropriado, pode ser dado carvão ativado.

O itraconazol não pode ser removido por hemodiálise.

Não há antídoto específico.

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 1.5423.0009

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

www.geolab.com.br

CNPJ: 03.485.572/0001-04

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 20/04/2017.



J&

V.05_06/2017

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
29/08/2014	0718801/14-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula -- RDC 60/12	29/08/2014	0718801/14-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula -- RDC 60/12	29/08/2014	Versão Inicial	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 15
05/02/2015	0116416/15-3	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula -- RDC 60/12	05/02/2015	0116416/15-3	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula -- RDC 60/12	05/02/2015	6. Interações Medicamentosas	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
12/08/2015	0715990/15-1	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula -- RDC 60/12	12/08/2015	0715990/15-1	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula -- RDC 60/12	12/08/2015	- Composição 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15

(Handwritten signatures and initials)

08/10/2015	0895553/15-1	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula Adequação a Intercambialidade	08/10/2015	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula Adequação a Intercambialidade	08/10/2015	Adequação a Intercambialidade	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 04 100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 15
04/04/2016	1453408/16-8	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2016	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2016	Forma farmacêutica e apresentações	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 250 (EMB HOSP)
30/06/2017	---	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	10450 SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações Adversas	VPS	100 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS TRANS X 250 (EMB HOSP)

013596

V.05_06/2017

Jr.

②

②

②



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



013597
[Handwritten mark]
GRUPO CIMED

526

LORATAMED®

loratadina

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

COMPRIMIDOS 10 MG

XAROPE 1 MG/ML

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200
FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site: www.grupocimed.com.br

[Handwritten signatures and initials]



Modelo de Bula PROFISSIONAL



I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LORATAMED®
loratadina

APRESENTAÇÕES

Xarope de 1 mg/mL: 1 frasco ou 50 frascos com 100 mL – **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS**
Comprimidos de 10 mg: embalagens com 6, 12, 360 e 480 comprimidos - **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada 5 mL de xarope contém:

loratadina 5 mg

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

*ácido cítrico, ciclamato de sódio, glicerol, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, sacarina sódica, sorbitol, água purificada.

Cada comprimido contém:

loratadina..... 10 mg

Excipiente* q.s.p.:..... 1 comprimido

*amido de milho, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose e celulose microcristalina.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Alívio temporário dos sintomas associados com rinite alérgica (por exemplo: febre do feno), como: coceira nasal, nariz escorrendo (coriza), espirros, ardor e coceira nos olhos; é também indicado para o alívio dos sinais e sintomas de urticária e outras alergias da pele.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos: rinite alérgica sazonal

Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 10 mg

A eficácia da loratadina em pacientes com rinite alérgica sazonal foi avaliada em um estudo multicêntrico de determinação de dose e em vários estudos multicêntricos de eficácia/segurança.

No estudo randomizado e duplo-cego de determinação da dose, os pacientes com rinite alérgica sazonal receberam 10, 20 ou 40 mg de loratadina uma vez por dia (1x/dia) durante 14 dias. Embora os efeitos terapêuticos dos três esquemas de dosagem não tenham sido estatisticamente diferentes entre si, cada um deles foi significativamente mais eficiente que o placebo na redução dos sinais e sintomas da rinite alérgica ($p < 0,04$).

Em outros dois estudos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos de grande porte, a eficácia da loratadina foi comparada com a da clemastina, terfenadina e placebo^{4,5}. No primeiro desses estudos, a loratadina e a clemastina administradas por via oral na dose de 10 mg 1x/dia e 1 mg 2x/dia, respectivamente, durante 14 dias, foram significativamente mais eficazes que o placebo na redução dos sintomas de rinite alérgica durante todo o estudo ($p < 0,01$). Além disso, ao final do período do estudo, a melhora dos sintomas dos pacientes tratados com a loratadina foi maior que aquela dos pacientes tratados com a clemastina, e significativamente maior que aquela dos pacientes que receberam o placebo ($p < 0,01$).

O segundo estudo multicêntrico de 14 dias comparou a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo. A análise de endpoint mostrou que a redução média no escore de sintomas de pacientes tratados com a loratadina foi significativamente maior que aquela dos pacientes tratados com o placebo ($p = 0,03$). Isso é especialmente digno de nota já que a redução dos sintomas não foi significativamente diferente entre os grupos tratados com terfenadina e placebo. Além do mais, embora a loratadina e a terfenadina tenham sido mais eficazes que o placebo em melhorar os espirros, o prurido nasal e o prurido/queimação nos olhos, a loratadina, mas não a terfenadina, foi significativamente mais eficaz que o placebo no alívio da secreção nasal ($p \leq 0,02$).

Em outros três estudos comparativos, duplo-cegos e multicêntricos, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a mequitazina 5 mg 2x/dia, astemizol 10 mg 1x/dia e clemastina 1 mg 2x/dia^{6,7}. Os resultados desses estudos clínicos corroboraram com os achados anteriores por terem demonstrado que a loratadina foi tão eficaz quanto os agentes comparativos ativos e mais eficaz que o placebo no tratamento de pacientes com rinite alérgica sazonal.

Essas investigações clínicas demonstram com clareza que a administração de loratadina uma vez por dia reduz eficazmente os sintomas da rinite alérgica sazonal e é tão eficaz quanto outros agentes anti-histamínicos comparativos que exigem uma administração duas vezes por dia.

Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 40 mg

Em oito estudos multicêntricos e duplo-cegos, um esquema de dosagem de 40 mg 1x/dia foi utilizado para avaliar adicionalmente a eficácia da loratadina em relação à clemastina 1 mg 2x/dia, terfenadina 60 mg 2x/dia, astemizol 10 mg 1x/dia, mequitazina 5 mg 2x/dia e ao placebo^{8-12, 28-30}.

Além disso, um desses estudos comparou a eficácia da loratadina em esquemas de dosagem de 20 mg 2x/dia e 40 mg 1x/dia. Os resultados desses estudos indicaram que a loratadina na dose de 40 mg 1x/dia foi tão eficaz quanto outros agentes comparativos ativos e foi significativamente mais

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br site : www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula PROFISSIONAL



eficaz que o placebo na redução dos sintomas da rinite alérgica sazonal ($p \leq 0,01$). Além do mais, a eficácia da loratadina em um esquema de dosagem de 20 mg 2x/dia não foi significativamente diferente daquela do esquema de 40 mg 1x/dia. De fato, a comparação da melhora alcançada com o esquema de dosagem de 40 mg 1x/dia e 10 mg 1x/dia sugere que ambas as dosagens devem produzir efeitos clínicos semelhantes, confirmando, portanto, a ausência de uma dose-resposta significativa observada no estudo de determinação da dose.

O início de ação nos pacientes tratados com a loratadina nas doses de 10 mg e 40 mg 1x/dia foi comparado com astemizol 10 mg 1x/dia ou placebo^{4, 12}. Em ambos os esquemas de dosagem, 10 e 40 mg 1x/dia, os pacientes tratados com a loratadina apresentaram um alívio dos sintomas significativamente mais cedo que aqueles tratados com astemizol ou placebo ($p < 0,01$). Um alívio parcial dos sintomas nos pacientes tratados com a loratadina foi observado no prazo de quatro horas após o primeiro tratamento.

Rinite alérgica perene

Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 10 mg

A eficácia da loratadina em pacientes com rinite alérgica perene foi avaliada em várias investigações clínicas duplo-cegas e multicêntricas¹³⁻¹⁷. Em dois estudos, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo^{13, 14}. Os resultados de um dos estudos demonstraram reduções comparáveis nos escores dos sintomas totais nos grupos da loratadina e terfenadina¹³. Os escores dos sintomas nesses grupos foram significativamente maiores que no grupo do placebo ($p \leq 0,04$). Na análise de endpoint, as reduções nos escores dos sintomas totais foram de 51%, 48% e 19% nos grupos da loratadina, terfenadina e placebo, respectivamente. No segundo estudo, as reduções em relação ao período basal nos escores médios dos sintomas totais para o grupo de tratamento com a loratadina também foram comparáveis àquelas no grupo da terfenadina e clinicamente significativos, bem como numericamente maiores que aquelas no grupo do placebo¹⁴. As reduções nos escores médios dos sintomas totais durante todo o estudo variaram de 51% a 65% no grupo da terfenadina e de 44% a 58% no grupo tratado com o placebo. Em outros três estudos, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia, clemastina 1 mg 2x/dia ou placebo para um curso terapêutico de três a seis meses¹⁵⁻¹⁷. Em dois desses estudos, a loratadina e os comparativos ativos não foram significativamente diferentes nem entre si, nem em relação ao placebo^{15, 16}. Essa falta de significância foi atribuída a uma elevada resposta do placebo em relação aos tratamentos ativos. Mesmo sem sazonalidade, existem alterações frequentes na prevalência de alérgenos que causam a rinite perene e, portanto, uma alta resposta do placebo poderia ser esperada e representa a remissão dos sintomas por causa da variabilidade da fonte de alérgenos. O terceiro estudo foi desenhado com um número maior de pacientes que receberam loratadina, com a finalidade de obter dados adicionais de segurança por longo prazo¹⁷. A loratadina 10 mg 1x/dia ou clemastina 1 mg 2x/dia foi administrada em pacientes durante seis meses. Os efeitos do tratamento foram estatisticamente comparados com os valores basais. Os resultados demonstraram que tanto a loratadina como a clemastina foram comparáveis e reduziram significativamente os escores dos sintomas totais em comparação com os escores basais ($p \leq 0,001$). Em termos globais, os resultados dessas investigações indicam que a administração uma vez por dia de 10 mg de loratadina é geralmente mais eficaz que o placebo e comparável à terfenadina e à clemastina, administradas duas vezes por dia, no alívio dos sintomas de rinite alérgica perene.

Urticária crônica e outras dermatoses alérgicas

Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 10 mg

A eficácia da loratadina em pacientes com urticária idiopática crônica e outras afecções dermatológicas alérgicas foi avaliada durante até 28 dias em estudos clínicos multicêntricos e duplo-cegos¹⁸⁻²¹. Em um desses estudos, 10 mg de loratadina 1x/dia foi significativamente mais eficaz que o placebo, conforme indicado pela melhora nos escores dos sintomas totais, nos pacientes com urticária crônica ($p < 0,01$). Esses resultados foram substanciados pela avaliação feita pelos médicos, que também revelou que os comprimidos de loratadina eram significativamente mais eficazes que o placebo ($p < 0,01$). Em outro estudo, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo em pacientes com urticária crônica. No 7º dia, a melhora nos escores dos sintomas foi maior para os grupos de tratamento com a loratadina (50%) e terfenadina (30%) que para o grupo tratado com placebo (12%). Na análise de endpoint, as reduções médias nos escores dos sintomas nos pacientes tratados com loratadina e com terfenadina, de 55% e 37% respectivamente, foram significativamente maiores que nos pacientes tratados com placebo, 18% ($p < 0,01$)¹⁹. Em um terceiro estudo comparativo em pacientes com urticária crônica, as reduções médias nos escores dos sintomas totais para loratadina e terfenadina variaram aproximadamente de 50% a 55%, tanto no 7º dia quanto no endpoint²⁰. Em mais um outro estudo clínico, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com aquela da terfenadina 60 mg 2x/dia em pacientes com transtornos cutâneos alérgicos crônicos. Ambos os agentes terapêuticos apresentaram eficácia comparável e reduziram significativamente os escores dos sintomas em relação aos escores basais ($p < 0,01$)²¹. Os resultados desses estudos clínicos demonstram que a administração 1x/dia de loratadina alivia eficazmente os sinais e sintomas de urticária crônica e outras dermatoses alérgicas crônicas. Além disso, uma única dose 1x/dia de loratadina é tão eficaz quanto a terfenadina, que exige administração 2x/dia.

Estudos clínicos pediátricos: rinite alérgica sazonal e transtornos cutâneos alérgicos crônicos

A eficácia da loratadina em uma formulação xarope foi avaliada em crianças com rinite alérgica sazonal ou com transtornos cutâneos alérgicos crônicos²²⁻²⁷. Um estudo de rinite alérgica sazonal de 14 dias em pacientes com 3 a 6 anos de idade comparou a eficácia da loratadina xarope a terfenadina em suspensão. Os pacientes tratados com loratadina foram designados de acordo com o peso corporal a receber 5 ou 10 mg 1x/dia. Todos os pacientes no grupo de tratamento com a terfenadina receberam 15 mg 2x/dia²². Os resultados demonstraram que tanto a loratadina como a terfenadina reduziram significativamente ($p < 0,05$) os escores dos sintomas totais em comparação com os escores basais em todas as visitas de avaliação. Além disso, no endpoint, não houve diferenças significantes entre os grupos de tratamento comparativo. As reduções nos escores médios dos sintomas totais para os dois grupos de tratamento foram de 73%. Com base na avaliação da resposta terapêutica feita pelo médico, os pacientes tratados com loratadina e terfenadina exibiram uma resposta favorável ao tratamento. Durante o curso do estudo o número de pacientes com resposta terapêutica boa ou excelente aumentou nos dois grupos de tratamento. No endpoint, 82% e 60% dos pacientes tratados com loratadina e terfenadina, respectivamente, apresentaram uma resposta boa ou excelente ao tratamento. Em outro estudo de 14 dias, a eficácia da loratadina xarope foi comparada com a do maleato de clorfeniramina xarope ou placebo em crianças de 6 a 12 anos de idade com rinite alérgica sazonal²³. Os pacientes foram designados de acordo com o peso corporal a receber loratadina nas doses de 5 ou 10 mg 1x/dia, maleato de clorfeniramina nas doses de 2 ou 4

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br site: www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



mg três vezes por dia (3x/dia) ou placebo. Depois de três dias de tratamento, as reduções nos escores médios dos sintomas em relação aos valores basais nos grupos de tratamento com loratadina e clorfeniramina foram significativamente maiores ($p \leq 0,05$) que no grupo placebo. As reduções nos escores dos sintomas totais entre os grupos de tratamento da loratadina e clorfeniramina não foram significativamente diferentes. No endpoint, as reduções em relação aos valores basais nos grupos de tratamento com loratadina e clorfeniramina foram numericamente maiores, mas não significativamente diferentes ($p > 0,05$) daquelas do grupo do placebo. Novamente, os tratamentos ativos não foram estatisticamente diferentes entre si. A falta de significância estatística em relação ao placebo não foi atribuída a uma diminuição na eficácia dos agentes ativos, mas a uma maior resposta do placebo. As diminuições em relação aos valores basais nos escores médios dos sintomas no endpoint foram de 27%, 30% e 24% nos grupos loratadina, clorfeniramina e placebo, respectivamente. A avaliação feita pelo médico indicou que no 4º dia os pacientes tratados com loratadina e clorfeniramina apresentaram uma resposta terapêutica mais favorável que os que receberam placebo. Nesse ponto de avaliação, 21% e 25% dos pacientes tratados com loratadina e clorfeniramina, respectivamente, demonstraram uma boa ou excelente resposta ao tratamento, em comparação com 11% dos pacientes tratados com placebo. No endpoint, 31% dos pacientes tratados com loratadina, 36% daqueles tratados com maleato de clorfeniramina e 28% dos pacientes que receberam placebo apresentaram uma boa ou excelente resposta ao tratamento. Uma vez mais, a falta de significância nos resultados não foi atribuída a uma diminuição na eficácia dos agentes ativos, mas a um aumento considerável na resposta do placebo.

Um terceiro estudo de rinite alérgica sazonal de 14 dias também comparou a eficácia da loratadina xarope, maleato de clorfeniramina xarope e placebo nos pacientes com 6 a 12 anos de idade²⁴. A dose, calculada de acordo com o peso corporal, foi de 5 ou 10 mg 1x/dia de loratadina, 2 ou 4 mg 3x/dia de clorfeniramina ou placebo. Por causa das diferenças no desenho do estudo, a gravidade dos sintomas exigida para a inclusão foi menor que aquela exigida para outros estudos clínicos. Consequentemente, os escores dos sintomas basais para os pacientes neste estudo foram relativamente baixos em comparação com os de outros estudos clínicos. De uma maneira geral, os dois tratamentos ativos foram numericamente superiores ao placebo na redução dos sinais e sintomas de rinite alérgica sazonal. Na maioria dos casos, nem os resultados da loratadina nem da clorfeniramina foram estatisticamente diferentes daqueles do placebo, nem diferentes entre si. A falta de significância estatística em relação ao placebo é atribuída a uma alta resposta ao placebo durante todo o estudo e aos baixos escores dos sintomas no período basal. No endpoint, as reduções nos escores médios dos sintomas foram de 36%, 41% e 30% nos grupos de tratamento da loratadina, clorfeniramina e placebo, respectivamente. Com base na avaliação da resposta terapêutica feita pelo médico, os pacientes tratados com a loratadina e clorfeniramina revelaram uma resposta mais favorável ao tratamento que aqueles que receberam placebo. No endpoint, 49% dos pacientes tratados com loratadina e 53% daqueles tratados com clorfeniramina apresentaram boa ou excelente resposta em comparação com 34% dos pacientes que receberam o placebo. Foi realizada uma análise adicional para pacientes que tinham sido incluídos no estudo com sintomas mais graves (um maior escore de sintomas totais no período basal). Essa análise produziu resultados mais tipicamente observados com a loratadina e clorfeniramina em adultos. Nesse subgrupo de pacientes, ambos os tratamentos ativos foram mais eficazes que o placebo. No endpoint, a redução nos escores dos sintomas foi de 53%, 39% e 34% nos grupos loratadina, clorfeniramina e placebo, respectivamente. Três estudos de desenho semelhante compararam a eficácia da loratadina xarope com aquela da terfenadina em suspensão em pacientes com 2 a 12 anos de idade com sinais e sintomas de transtornos cutâneos alérgicos²⁵⁻²⁷. Aproximadamente 70% dos pacientes avaliáveis quanto à eficácia apresentaram diagnóstico de dermatite atópica. Os outros 30% apresentaram uma variedade de transtornos cutâneos, inclusive urticária, prurido, eczema numular, prurido actínico e disidrose. Em todos os estudos, os pacientes tratados com loratadina receberam 5 ou 10 mg 1x/dia de acordo com seu peso. Em dois estudos, os pacientes tratados com terfenadina que tinham menos de 6 anos de idade receberam 15 mg 2x/dia, ao passo que aqueles com seis anos de idade ou mais receberam 30 mg 2x/dia^{26,27}. Em um estudo que avaliou pacientes que tinham 2 a 6 anos de idade, a dose de terfenadina administrada foi de 30 mg 2x/dia²⁵. Os resultados desses três estudos demonstraram que tanto a loratadina como a terfenadina reduziram significativamente ($p < 0,01$) os sinais e sintomas de transtornos cutâneos alérgicos quando comparados com os valores basais. Ambos os tratamentos ativos foram igualmente eficazes. As análises no endpoint mostraram que as diminuições nos escores médios dos sintomas totais variaram de 41% a 68% nos grupos de tratamento com loratadina e de 41% a 54% nos grupos da terfenadina. De acordo com a avaliação da resposta terapêutica feita pelo médico, 44% a 80% dos pacientes tratados com loratadina e 46% a 78% com terfenadina atingiram um alívio acentuado ou total dos sinais e sintomas.

Avaliação de segurança

Os resultados de três estudos de farmacologia clínica de dose única indicam que a loratadina, em doses variando de 10 a 160 mg, foi segura e bem-tolerada nos voluntários saudáveis^{1, 2, 31}. Cefaleia foi a reação adversa mais frequentemente relatada, ocorrendo aproximadamente na mesma frequência que no grupo do placebo. Sedação foi relatada em 2% a 6% dos indivíduos que receberam as dosagens maiores de loratadina (40, 80 e 160 mg), em 6% dos indivíduos no grupo do placebo e em 13% daqueles que receberam o anti-histamínico sedativo maleato de clorfeniramina. Além do mais, nos estudos de doses múltiplas (10, 20 e 40 mg 2x/dia durante 28 dias), 8% dos indivíduos em um único grupo de esquema de dosagem de loratadina relataram sedação em comparação com 8% e 67% nos grupos do placebo e da clorfeniramina, respectivamente^{2, 32}. Em um estudo de segurança de longo prazo com voluntários normais do sexo masculino que receberam 40 mg de loratadina 1x/dia durante 13 semanas, a tolerância foi boa e não houve alterações clínicas fora do comum nos valores de testes laboratoriais, eletrocardiograma ou exames físicos. Ao contrário de outros agentes catiônicos anfífilos, a loratadina não induziu fosfolipidose e as únicas reações adversas relacionadas à droga relatadas foram soluços e cefaleia³². Um perfil farmacocinético semelhante foi demonstrado em pacientes de 1 a 2 anos de idade que receberam dose única de LORATAMED® xarope contendo 2,5 mg de loratadina, em comparação com crianças mais velhas e adultos que receberam a dose recomendada apropriada de LORATAMED® xarope.

Perfil de segurança com esquema de dosagem de 10 mg:

Nos estudos clínicos que utilizaram um esquema de dosagem da loratadina 10 mg 1x/dia em pacientes adultos com rinite alérgica sazonal, as reações adversas mais frequentemente relatadas foram fadiga (6%), sedação (5%), cefaleia (3%) e boca seca (3%). Essas reações, entretanto, também ocorreram nos grupos placebo e dos comparativos, aproximadamente na mesma frequência. Todas as outras reações adversas relatadas ocorreram em 2% ou menos dos pacientes⁴⁻⁷.

Referências bibliográficas:

1 - Batenhorst, R.L. et al: Pharmacologic Evaluation of Loratadine (SCH 29851), Chlorpheniramine and Placebo. European Journal of Clinical Pharmacology 31:247-250, 1986. (C83-033).

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br site: www.grupocimed.com.br



**Modelo de Bula
PROFISSIONAL**



- 2 - Roman, I.J. et al: Suppression of Histamine-Induced Wheal Response by Loratadine (SCH 29851) Over 28 Days in Man. *Annals of Allergy* 57:253-256, 1986. (C83-100).
- 3 - Slavin, R. G. et al: Study of the Effect of SCH 29851 (10, 20 and 40 mg OD) Versus Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C84-008).
- 4 - Dockhorn, R.J. et al: Safety and Efficacy of Loratadine (SCH 29851) a New Non-Sedating Antihistamine in Seasonal Allergic Rhinitis. *Annals of Allergy* 58:407-411, 1987. (C84-111).
- 5 - Gutkowski, A. et al: Study of the Effect of SCH 29851 10 mg OD Versus Terfenadine 60 mg BID and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I84-317).
- 6 - Michel, R.B. and Sabbah, A.: Study of the Effect of SCH 29851 10 mg OD Versus Mequitazine 5 mg BID and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-207).
- 7 - Meiniche, K. et al: Study of the Effect of SCH 29851 10 mg OD Versus Astemizole 10 mg QD and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-209).
- 8 - Bruttman, G. and Pedrali, P.: Loratadine (Sch 29851 40 mg OD Versus Terfenadine 60 mg BID in Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. *Journal of International Medical Research* 15:63-70, 1987 (I848-206).
- 9 - Gutkowski, A. et al: Study of the Effect of SCH 29851 10 mg OD Versus Terfenadine 60 mg BID and Placebo in Ragweed-Sensitive Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-305).
- 10 - Ohman, J.L. et al: Study of the Effect of SCH 29851 (40 mg OD and 20 mg BID) Versus Clemastine 1 mg BID and Placebo in Ragweed-Sensitive Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C84-069).
- 11 - Schindl, P.R. et al: Study of the Effect of SCH 29851 (10, 20, and 40 mg OD) Versus Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-205).
- 12 - Kutwak, A. et al: Study of the Effect of SCH 29851 40 mg OD Versus Astemizole 10 mg OD in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-111/118).
- 13 - Bruttman, G. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1986. (I85-114).
- 14 - Raimondo, N.H. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1986. (I85-114).
- 15 - Clement, P. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-217).
- 16 - Middleton, E. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1984. (C84-101).
- 17 - Berkowitz, R.B. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (C85-060).
- 18 - Bernstein, D.I. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Idiopathic Chronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (C86-044).
- 19 - Paul, E. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Idiopathic Chronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-216, I85-219).
- 20 - Herbert, J. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Idiopathic Chronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-310).
- 21 - Saraceno, E.B. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Chronic Allergic Skin Disorders. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-115).
- 22 - Molkhou, P. et al: Efficacy and Safety of Loratadine Syrup vs. Terfenadine Suspension in Seasonal Allergic Rhinitis Patients Three to Six Years of Age. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (I88-228).
- 23 - Dockhorn, R.H. et al: The Safety and Efficacy of Loratadine Syrup in Children Six to 12 Years of Age with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (C88-005).
- 24 - Buckley, R.H. et al: The Safety and Efficacy of Loratadine Syrup in Children Six to 12 Years of Age with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (C87-047).
- 25 - Stringa, S. et al: The Safety and Efficacy of Loratadine Syrup in Children Two to Six Years of Age with Chronic Allergic Skin Disorders. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (I87-109).
- 26 - Varelzides, A. et al: Single-Blind Study of the Efficacy and Safety of Loratadine Pediatric Syrup (5 and 10mg OD) vs. Terfenadine in Chronic Allergic Skin Disease Patients Six to 12 Years Old. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (I88-227).
- 27 - Martin, J.P.: Randomized, Parallel-Group Comparison of the Efficacy and Safety of Loratadine in Patients Three to 12 Years of Age with Chronic Allergic Skin Disorders. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (M87-768A).
- 28 - Kunkel, G. et al: Study of the Effect of SCH 29851 40 mg OD Versus Astemizole 10 mg OD and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I884-232).
- 29 - Bruttman, G. et al: Study of the Effect of SCH 29851 40 mg OD Versus Mequitazine 5 mg BID and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-212/I85-206).
- 30 - Etholm, B. et al: Study of the Effect of SCH 29851 in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-218).
- 31 - Hannigan, J.J. et al: Rising Single Dose Safety and Tolerance of SCH 29851 in Normal Volunteers, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C82-104).
- 32 - Herron, J.M. and Kisicki, J.C.: Long-Term Safety and Tolerance of SCH 29851 in Normal Male Volunteers, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C85-003).

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 - 5º andar - Higienópolis - São Paulo - SP - CEP: 01228-200 - Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - CEP 37550-000 - Pouso Alegre - MG - (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site: www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula PROFISSIONAL



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

LORATAMED® é um anti-histamínico tricíclico potente, de ação prolongada, com atividade seletiva e antagonista nos receptores H₁ periféricos.

LORATAMED® é rapidamente absorvido no tubo digestivo, após a ingestão oral. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1 hora e sua meia-vida é de 17 a 24 horas. A loratadina é metabolizada no fígado, de forma intensa, em descarboetoxiloratadina, que é o metabólito ativo. Sua ligação às proteínas plasmáticas é de 97% a 99%, e a do metabólito ativo é de 73% a 76%.

A insuficiência renal não modifica de forma significativa a farmacocinética de LORATAMED®.

Em caso de insuficiência hepática, há modificação dos parâmetros farmacocinéticos; a dose de LORATAMED® deve ser diminuída. Nos pacientes idosos, não há necessidade de alteração da dose, pois os parâmetros farmacocinéticos não se modificam de forma significativa.

Estudos de farmacologia clínica

Supressão de pápulas cutâneas induzidas pela histamina

A atividade anti-histamínica e o perfil de dose-resposta da loratadina foram avaliados em estudos de farmacologia clínica utilizando um modelo de supressão de pápulas cutâneas induzidas pela histamina.

Dois estudos randomizados e cegos avaliaram os efeitos de supressão de pápulas da loratadina em doses orais únicas que variaram de 10 a 160 mg. Nessas doses, a loratadina demonstrou um rápido início de ação; a supressão das pápulas ocorreu em um prazo de uma hora do tratamento. Além disso, todas as doses foram significativamente mais eficazes que o placebo na supressão da formação de pápulas cutâneas induzidas pela histamina (p = 0,001).

Em um terceiro estudo randomizado e duplo-cego, os efeitos supressores da loratadina sobre a formação de pápulas induzidas pela histamina foram medidos em doses que variaram de 10 a 40 mg administradas por via oral, duas vezes por dia (2x/dia) durante 28 dias. A supressão de pápulas foi observada em um prazo de duas horas após a primeira dose de cada tratamento e permaneceu constante durante todo o período de estudo (28 dias). Além disso, todos os três esquemas de dosagem foram significativamente mais eficazes que o placebo na supressão da formação de pápulas (p < 0,05); os efeitos de supressão estavam relacionados à dose.

Um estudo randomizado, cruzado tridirecional em pacientes pediátricos comparou a atividade da loratadina xarope, terfenadina suspensão e placebo na redução de pápulas e eritemas induzidos pela histamina. Nesse estudo, doses únicas de 10 mg de loratadina xarope e de 60 mg de terfenadina suspensão foram comparáveis na redução das pápulas e eritemas induzidos pela histamina e ambos os tratamentos foram significativamente mais eficazes que o placebo.

Farmacocinética clínica

No ser humano, a disposição farmacocinética e metabólica da loratadina com ³H e ¹⁴C foi investigada em voluntários normais saudáveis, após doses orais únicas. O perfil farmacocinético da loratadina e do seu metabólito ativo (porém menos relevante), a descarboetoxiloratadina, foram avaliados após doses únicas e múltiplas administradas em voluntários saudáveis, voluntários geriátricos saudáveis e em voluntários com comprometimento renal ou hepático. Além disso, foram determinadas as proporcionalidades de dose, biodisponibilidade, extensão da excreção em leite de mulheres em lactação, efeito da alimentação sobre a absorção e a ligação da loratadina às proteínas plasmáticas.

A via metabólica da loratadina no ser humano é qualitativamente semelhante àquela nos animais. Após uma administração oral, a loratadina é bem absorvida e quase totalmente metabolizada.

Em indivíduos adultos normais, as meias-vidas médias de eliminação foram de 8,4 horas (variando de 3 a 20 horas) para a loratadina e de 28 horas (variando de 8,8 a 92 horas) para a descarboetoxiloratadina, o principal metabólito ativo. Em quase todos os pacientes, a exposição (AUC) ao metabólito foi maior que ao composto original.

Aproximadamente 40% da dose são excretados na urina e 41% nas fezes durante um período de 10 dias. Aproximadamente 27% da dose são eliminados na urina durante as primeiras 24 horas.

Os resultados dos estudos de ligação a proteínas plasmáticas revelaram que a loratadina está altamente ligada às proteínas plasmáticas humanas (97% a 99%); a descarboetoxiloratadina está moderadamente ligada (73% a 76%).

Em indivíduos idosos (66 a 78 anos de idade) a AUC e o pico dos níveis plasmáticos (C_{máx}) da loratadina e do seu metabólito foram aproximadamente 50% maiores que nos indivíduos mais jovens.

Em pacientes com comprometimento renal crônico (depuração de creatinina menor que 30 mL/min), tanto a AUC quanto o pico dos níveis plasmáticos (C_{máx}) aumentaram em média aproximadamente 73% para a loratadina e 120% para o metabólito, em comparação com as AUCs e os picos de níveis plasmáticos (C_{máx}) de pacientes com função renal normal. As meias-vidas médias de eliminação da loratadina (7,6 horas) e do seu metabólito (23,9 horas) não foram significativamente diferentes daquelas observadas em indivíduos normais. A hemodiálise não apresenta efeito sobre a farmacocinética da loratadina ou de seu metabólito em indivíduos com comprometimento renal crônico.

Em pacientes com doença hepática alcoólica crônica a AUC e o pico dos níveis plasmáticos (C_{máx}) da loratadina foram o dobro, ao passo que o perfil farmacocinético do metabólito ativo não foi significativamente alterado em relação àquela de pacientes com função hepática normal. As meias-vidas de eliminação da loratadina e do seu metabólito foram de 24 horas e 37 horas, respectivamente, e aumentaram com a maior gravidade da doença hepática.

No ser humano, o parâmetro de biodisponibilidade da loratadina e descarboetoxiloratadina é proporcional à dose. Os estudos de biodisponibilidade demonstraram a bioequivalência da loratadina administrada por via oral em forma de cápsula, comprimido, suspensão, solução e xarope.

A ingestão concomitante de alimento com a loratadina pode retardar ligeiramente a absorção (em aproximadamente uma hora), mas sem afetar significativamente a AUC. Do mesmo modo, o efeito clínico não é significativamente influenciado.

A loratadina e a descarboetoxiloratadina são eliminadas no leite de mulheres em lactação, com as concentrações sendo semelhantes às plasmáticas. Cerca de 48 horas após a administração, somente 0,029% da dose de loratadina é eliminada no leite na forma de descarboetoxiloratadina e loratadina sem alteração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que tenham demonstrado qualquer tipo de reação alérgica ou incomum a qualquer um dos componentes da fórmula.

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br site : www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula PROFISSIONAL



LORATAMED está classificado na categoria de risco B na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

A segurança e a eficácia de LORATAMED® em crianças abaixo de 2 anos ainda não foram estabelecidas. Pacientes com hepatopatia grave devem iniciar o tratamento com doses baixas de LORATAMED®, uma vez que podem ter uma depuração reduzida de loratadina; uma dose inicial de 5 mg ou 5 mL diários ou de 10 mg ou 10 mL em dias alternados é recomendada.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria B.

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

Não está estabelecido se o uso de LORATAMED® pode acarretar riscos durante a gravidez ou lactação. Portanto, o medicamento só deverá ser utilizado se os benefícios potenciais para a mãe justificarem o risco potencial para o feto ou o recém-nascido.

Considerando que a loratadina é excretada no leite materno e devido ao aumento de risco do uso de anti-histamínicos por crianças, particularmente por recém-nascidos e prematuros, deve-se optar ou pela descontinuação da amamentação ou pela interrupção do uso do produto.

Pacientes idosos

Nos pacientes idosos não há necessidade de alteração de dose, pois não ocorrem alterações da metabolização decorrente da idade. Devem-se seguir as mesmas orientações dadas aos demais adultos.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que tenham demonstrado qualquer tipo de reação alérgica ou incomum a qualquer um dos componentes da fórmula.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando administrado concomitantemente com álcool, LORATAMED® não exerce efeitos potencializadores, como foi demonstrado por avaliações em estudos de desempenho psicomotor.

Aumento das concentrações plasmáticas de loratadina tem sido relatado em estudos clínicos controlados, após o uso concomitante com cetoconazol, eritromicina ou cimetidina, porém, sem alterações clinicamente significativas (incluindo eletrocardiográficas). Outros medicamentos conhecidamente inibidores do metabolismo hepático devem ser co-administrados com cautela, até que estudos definitivos de interação possam ser completados.

Alterações em exames laboratoriais

O tratamento com anti-histamínicos deverá ser suspenso aproximadamente 48 horas antes de se efetuar qualquer tipo de prova cutânea, já que podem impedir ou diminuir as reações que, de outro modo, seriam positivas e, portanto, indicativas de reatividade dérmica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LORATAMED® xarope e comprimidos 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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Características físicas e organolépticas dos produtos:

LORATAMED® xarope: incolor à amarelo, claro, límpido.

Os comprimidos de LORATAMED® são brancos, circulares, planos, com vincos unilaterais.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Comprimidos:

Adultos e crianças acima de 12 anos ou com peso corporal acima de 30 Kg: um comprimido de LORATAMED® (10 mg) uma vez por dia. Não administrar mais de 1 comprimido em 24 horas.

Xarope:

Adultos e crianças acima de 12 anos: 10 mL de LORATAMED® (10 mg) uma vez por dia. Não administrar mais de 10 mL em 24 horas.

Crianças de 2 a 12 anos:

Peso corporal abaixo de 30 Kg: 5 mL (5 mg) de LORATAMED® uma vez por dia. Não administrar mais de 5 mL em 24 horas.

Peso corporal acima de 30 Kg: 10 mL (10 mg) de LORATAMED® uma vez por dia. Não administrar mais de 10 mL em 24 horas.

No caso de esquecimento de alguma dose, oriente seu paciente a tomar a medicação assim que possível e a manter o mesmo horário da tomada do medicamento pelo restante do tratamento.

Para os comprimidos:

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site : www.grupocimed.com.br



Modelo de Bula PROFISSIONAL



9. REAÇÕES ADVERSAS

LORATAMED® não apresenta propriedades sedativas clinicamente significativas quando utilizado na dose recomendada de 10 mg diários. As reações adversas relatadas comumente incluem fadiga, cefaleia, sonolência, boca seca, transtornos gastrointestinais como náuseas e gastrite e também manifestações alérgicas cutâneas (exantema ou rash). Reações adversas como alopecia, anafilaxia, função hepática alterada, taquicardia, palpitações, tontura e convulsão foram raramente relatadas com a utilização de LORATAMED® Comprimidos. Da mesma forma, a incidência de reações adversas com LORATAMED® Xarope tem sido comparável à do placebo. Em estudos clínicos pediátricos controlados, a incidência de cefaleia, sedação, nervosismo, relacionada ao tratamento, foi similar à do placebo, além do que tais eventos foram raramente relatados.

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

Sonolência, taquicardia e cefaleia têm sido relatadas com doses excessivas. Uma única ingestão de 160 mg de loratadina não produziu efeitos adversos. Em caso de superdose, o tratamento, que deverá ser imediatamente iniciado, é sintomático e coadjuvante.

Tratamento – O paciente deverá ser induzido ao vômito, ainda que tenha ocorrido emese espontânea. O vômito induzido farmacologicamente pela administração de xarope de ipecacuanha é o método preferido. Entretanto, não deverão ser induzidos ao vômito pacientes com diminuição do nível de consciência. A ação da ipecacuanha é facilitada com atividade física e administração de 240 a 360 mililitros de água. Caso não ocorra emese nos 15 minutos seguintes à administração de ipecacuanha, a dose deverá ser repetida. Deverão ser tomadas precauções contra a aspiração, principalmente em crianças. Após a emese, pode-se tentar evitar a absorção do restante do fármaco que ainda estiver no estômago, com a ajuda de carvão ativado administrado sob a forma de suspensão em água. Caso o vômito não tenha sido obtido, ou esteja contra-indicado, deverá ser realizada lavagem gástrica. Neste caso o agente preferido em crianças é a solução salina fisiológica. Em adultos, poderá ser usada água corrente; entretanto, antes de proceder-se à instilação seguinte, deverá ser retirado o maior volume possível do líquido já administrado. Os agentes catárticos salinos atraem água para os intestinos por osmose e, portanto, podem ser valiosos por sua ação diluente rápida do conteúdo intestinal. A loratadina não é significativamente depurada por hemodiálise. Após administrar-se tratamento de emergência, o paciente deve permanecer sob observação clínica.

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

III - Dizeres legais

Reg. MS 1.4381.0041

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

® Marca Registrada

Logo do SAC

0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.



CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site: www.grupocimed.com.br



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 (VS/VPS)	Apresentações relacionadas
16/12/2013	1055796132	10457- SIMILAR – 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?	---	. 1 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML + CP MED . 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 360 (EMB MULT) . 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 480 (EMB MULT) . 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 6 . 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 12

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 – 5º andar – Higienópolis – São Paulo – SP – CEP: 01228-200 – Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200
FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 – CEP 37550-000 – Pouso Alegre - MG – (0xx 35) 2102-2000
E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site: www.grupocimed.com.br

013605

(M)



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



								<ul style="list-style-type: none">. 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	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

013606

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA

ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 - 5º andar - Higienópolis - São Paulo - SP - CEP: 01228-200 - Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200

FABRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - CEP 37550-000 - Pouso Alegre - MG - (0xx 35) 2102-2000

E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br Site : www.grupocimed.com.br

70



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



15/05/2014	---	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12							. 1 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 100 ML + CP MED . 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 360 (EMB MULT) . 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 480 (EMB MULT) . 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 6 . 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 12
------------	-----	---	--	--	--	--	--	--	---

[Handwritten signatures and initials]

013607

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA
ESCRITÓRIO: Av. Angélica, 2.250 - 5º andar - Higienópolis - São Paulo - SP - CEP: 01228-200 - Tel/fax: (0xx 11) 3544-7200
FÁBRICA: Av. Cel. Armando Rubens Storino, 2750 - CEP 37550-000 - Pouso Alegre - MG - (0xx 35) 2102-2000
E-mail: regulatorios@grupocimed.com.br site : www.grupocimed.com.br

013608

[Handwritten signature]



544

Artritec

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Comprimidos

7,5 mg e 15 mg

ARTRITEC_VPS

[Handwritten initials] *[Handwritten signature]*



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ARTRITEC

meloxicam

APRESENTAÇÕES

ARTRITEC 7,5 mg - Embalagens contendo 500 comprimidos

ARTRITEC 15 mg - Embalagens contendo 500 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 7,5 mg contém 7,5mg de meloxicam

Cada comprimido de 15 mg contém 15 mg de meloxicam

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, estearato de magnésio, dióxido de silício, amidoglicolato de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ARTRITEC é um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) indicado para o tratamento sintomático da artrite reumatoide e osteoartrites dolorosas (artroses, doenças degenerativas das articulações).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo realizado nos Estados Unidos, com o objetivo de avaliar a eficácia do meloxicam em pacientes com osteoartrite de joelho ou quadril em fase de agudização, 47,7% e 55,8% dos pacientes relataram melhora dos sintomas com meloxicam 7,5 mg e 15 mg, respectivamente. Esta melhora foi semelhante à observada com o comparador ativo (diclofenaco de sódio 50 mg, duas vezes ao dia) e superior ao placebo. A redução das pontuações de WOMAC globais foi de aproximadamente 15 e 20 pontos, sendo que o principal componente a contribuir para esta redução foi a pontuação de dor, com redução de 3,5 e 4,5 pontos, para meloxicam 7,5 e 15 mg, respectivamente.

Yocum D, Fleischmann r, Dalgin P, Caldwell J, Hall D, Roszko P. Safety and Efficacy of Meloxicam in the Treatment of Osteoarthritis. Arch Intern Med 160, 2947-2954, 2000. ISSN.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

ARTRITEC é um anti-inflamatório não-esteroideal (AINE) pertencente à classe do ácido enólico, que nos estudos farmacológicos em animais apresentou propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Meloxicam demonstrou potente atividade anti-inflamatória em todos os modelos clássicos de inflamação. Um mecanismo de ação comum para os efeitos acima descritos é a inibição, pelo meloxicam, da biossíntese das prostaglandinas, conhecidos mediadores da inflamação.

A comparação entre a dose ulcerogênica e a dose anti-inflamatória eficaz, realizada em modelos adjuvantes de artrite em ratos, confirmou uma margem terapêutica superior à dos anti-inflamatórios não-

ARTRITEC_VPS



esteroidais (AINEs) de referência em animais. *In vivo*, meloxicam inibiu a biossíntese de prostaglandinas mais intensamente no local da inflamação do que na mucosa gástrica ou nos rins.

Supõe-se que essas diferenças estejam relacionadas à inibição preferencial da COX-2 em relação à COX-1 e acredita-se que a inibição da COX-2 promova os efeitos terapêuticos dos AINEs, enquanto que a inibição da COX-1 constitucional possa ser responsável pelos efeitos colaterais gástricos e renais.

A inibição preferencial da COX-2 pelo meloxicam foi demonstrada *in vitro* e *ex vivo*, em vários testes. No estudo com sangue total humano, meloxicam demonstrou inibir, seletivamente, a COX-2 *in vitro*. Meloxicam (7,5 e 15 mg) demonstrou uma inibição maior da COX-2 *ex vivo*, como demonstrado por uma maior inibição da produção de PGE2 estimulada por lipopolissacáride (COX-2) em relação à produção de tromboxano no sangue coagulado (COX-1). Esses efeitos foram dose-dependentes. Nas doses recomendadas, meloxicam mostrou não ter efeito sobre a agregação plaquetária nem no tempo de sangramento *ex vivo*, enquanto a indometacina, diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno inibiram, significativamente, a agregação plaquetária e prolongaram o tempo de sangramento.

Estudos clínicos demonstraram uma incidência menor de eventos adversos gastrointestinais (p. ex. dispepsia, vômitos, náusea e dor abdominal) com meloxicam 7,5 e 15 mg em relação a outros AINEs.

A incidência de relatos de lesão perfurativa do trato gastrointestinal superior, úlceras e sangramentos associados ao meloxicam é baixa e dependente da dose.

Não há estudo único com poder adequado para detectar diferenças estatísticas na incidência de eventos adversos clinicamente significativos no trato gastrointestinal superior, tais como perfuração gastrointestinal, obstrução ou sangramento, entre meloxicam e outros AINEs.

Realizou-se uma análise conjunta de 35 estudos clínicos envolvendo pacientes tratados com meloxicam com indicação para osteoartrite, artrite reumatoide e espondilite anquilosante. O tempo de exposição ao meloxicam nesses estudos variou de 3 semanas a um ano (a maioria dos pacientes foi admitida em estudos de um mês). Quase a totalidade dos pacientes participaram de estudos que permitiam o recrutamento de pacientes com história anterior de perfuração gastrointestinal, úlceras ou sangramentos. A incidência de perfuração do trato gastrointestinal superior, obstrução ou sangramento (POS) clinicamente significativo foi avaliada retrospectivamente, seguida de uma revisão cega independente. Os resultados estão na tabela a seguir.

Risco cumulativo de perfuração, obstrução e sangramento (POS) para meloxicam 7,5 mg e 15 mg a partir de estudos clínicos realizados pela Boehringer Ingelheim em comparação ao diclofenaco e ao piroxicam (estimativas de Kaplan-Meier).

Tratamento Dose diária	Dias	Pacientes	POS	Risco (%)	Intervalo de Confiança de 95%
meloxicam					
7,5 mg	1 a 29	9636	2	0,02	0,00 - 0,05
	30 a 90	551	1	0,05	0,00 - 0,13
15 mg	1 a 29	2785	3	0,12	0,00 - 0,25
	30 a 90	1683	5	0,40	0,12 - 0,69
	91 a 181	1090	1	0,50	0,16 - 0,83
	182 a 364	642	0	0,50	
diclofenaco					
100 mg	1 a 29	5110	7	0,14	0,04 - 0,24
	30 a 90	493	2	0,55	0,00 - 1,13
piroxicam					
20mg	1 a 29	5071	10	0,20	0,07 - 0,32
	30 a 90	532	6	1,11	0,35 - 1,86



Farmacocinética

Absorção

Meloxicam é bem absorvido pelo trato gastrointestinal, o que é refletido por uma alta biodisponibilidade ao redor de 90% após administração oral.

A extensão de absorção do meloxicam após administração oral não é alterada pela ingestão concomitante de alimento ou pelo uso de antiácidos inorgânicos. A linearidade da dose foi demonstrada após administração oral na faixa de dosagem de 7,5 mg a 15 mg.

A concentração plasmática máxima mediana é atingida dentro de 5 a 6 horas após a administração de uma única dose do comprimido de meloxicam.

Após doses múltiplas, o estado de equilíbrio é obtido dentro de 3 a 5 dias. A administração única diária proporciona concentrações plasmáticas médias variando de 0,4 - 1,0 mcg/ml para doses de 7,5 mg e de 0,8 - 2,0 mcg/ml para doses de 15 mg, respectivamente (C_{min} e C_{max} no estado de equilíbrio, correspondentemente).

A concentração plasmática máxima média de meloxicam no estado de equilíbrio é atingida dentro de 5 a 6 horas.

O tempo médio para o início da ação é de 80 a 90 minutos após a ingestão.

Distribuição

Meloxicam liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (99%). Meloxicam penetra no líquido sinovial onde atinge, aproximadamente, metade da concentração plasmática.

O volume de distribuição após administração de múltiplas doses orais de meloxicam (7,5 mg ou 15 mg) fica em torno de 16 litros, com coeficientes de variação entre 11 a 32%.

Biotransformação

Meloxicam passa por extensa biotransformação hepática. Identificam-se na urina 4 diferentes metabólitos, todos farmacodinamicamente inativos.

O principal metabólito, 5'-carboximeloxicam (60% da dose), é formado pela oxidação de um metabólito intermediário 5'-hidroximetilmeloxicam, que também é excretado em menor quantidade (9% da dose). Estudos *in vitro* sugerem que CYP 2C9 exerce um importante papel nessa via metabólica, com uma pequena contribuição da isoenzima CYP 3A4. A atividade da peroxidase do paciente é provavelmente responsável pelos outros 2 metabólitos, estimados em 16% e 4% da dose administrada, respectivamente.

Eliminação

Meloxicam é excretado, predominantemente, na forma de metabólitos na mesma proporção na urina e nas fezes. Menos de 5% da dose diária é excretada de forma inalterada nas fezes, enquanto apenas traços do composto inalterado são excretados na urina.

A meia-vida de eliminação média varia entre 13 e 25 horas após administração oral.

A depuração plasmática total fica em torno de 7 - 12 ml/min, para doses únicas administradas oralmente.

Linearidade/não linearidade

O meloxicam apresenta farmacocinética linear na faixa de dose terapêutica de 7,5 mg a 15 mg após administração oral ou intramuscular.

Populações Especiais

Pacientes com insuficiência renal/hepática

A insuficiência hepática e a insuficiência renal leve não interferem significativamente na farmacocinética de meloxicam. Pacientes com dano renal moderado tiveram a depuração total da droga significativamente aumentada. Em pacientes com falência renal terminal foi observada uma diminuição da ligação a proteínas. Na insuficiência renal terminal, o aumento do volume de distribuição pode resultar em uma maior concentração de meloxicam livre.



Idosos

Pacientes idosos do sexo masculino apresentaram parâmetros farmacocinéticos médios semelhantes aos de pacientes jovens também do sexo masculino. Pacientes idosas do sexo feminino mostraram aumento nos valores de AUC e tempo de meia-vida de eliminação mais longo comparados àqueles de pacientes jovens de ambos os sexos.

A depuração plasmática média no estado de equilíbrio foi discretamente menor nos indivíduos idosos do que a relatada nos indivíduos jovens.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade ao meloxicam ou aos excipientes da fórmula;
- histórico de asma, pólipos nasais, angioedema ou urticária após o uso de ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), devido ao potencial surgimento de sensibilidade cruzada;
- úlcera gastrointestinal ativa ou recente / perfuração;
- doença inflamatória intestinal ativa (Doença de Chron ou Colite Ulcerativa);
- insuficiência hepática grave;
- insuficiência renal grave não-dialisada;
- sangramento gastrointestinal ativo, sangramento cerebro-vascular recente ou distúrbios de sangramento sistêmico estabelecidos;
- insuficiência cardíaca grave não-controlada;
- condições hereditárias raras de incompatibilidade a qualquer excipiente do produto;
- tratamento de dor perioperatória após realização de cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

ARTRITEC é contraindicado durante a gravidez e lactação, está classificado na categoria C de risco na gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Da mesma forma que com outros AINEs, ulceração, perfuração ou sangramento gastrintestinais, potencialmente fatais, podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomatologia prévia ou antecedentes de distúrbios gastrintestinais graves. As consequências destes eventos normalmente são mais graves em pacientes idosos.

Deve-se ter cautela ao administrar o produto a pacientes com antecedentes de afecções do trato gastrointestinal. Pacientes com sintomas gastrintestinais devem ser monitorados. O tratamento com ARTRITEC deve ser interrompido se ocorrer úlcera ou sangramento gastrointestinal.

Da mesma forma que com outros AINES, deve-se ter cautela com pacientes que estejam recebendo tratamento com anticoagulantes.

Relataram-se raramente casos de reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica associadas ao uso de ARTRITEC. Supõe-se que os pacientes estejam sob maior risco a essas reações no início da terapia, sendo que as reações ocorrem, na maioria dos casos, no primeiro mês do tratamento. ARTRITEC deve ser descontinuado ao primeiro sinal de surgimento de erupções cutâneas, lesões na mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

ARTRITEC_VPS



Os AINEs podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares trombóticos graves, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC), que podem ser fatais. Este risco pode aumentar com o prolongamento do tratamento. Pacientes com doença cardiovascular ou fatores de risco para doença cardiovascular podem estar sob maior risco.

Os AINEs inibem a síntese das prostaglandinas renais envolvidas na manutenção da perfusão renal. Nos pacientes que apresentam diminuição do fluxo e do volume sanguíneo renal, a administração de um anti-inflamatório não esteroide pode precipitar descompensação renal que, no entanto, via de regra, retorna ao estágio pré-tratamento com a interrupção da terapia anti-inflamatória não-esteroidal.

Os pacientes sob maior risco de tal reação são idosos, indivíduos desidratados, portadores de insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica, doença renal ativa; pacientes em tratamento concomitante com diuréticos, inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores de angiotensina II ou que se encontram hipovolêmicos devido à intervenção cirúrgica de grande porte. Nestes pacientes, é necessário monitorar cuidadosamente a função renal, incluindo o volume urinário, no início do tratamento.

Em casos raros, os AINEs podem provocar nefrite intersticial, glomerulonefrite, necrose medular renal ou síndrome nefrótica.

Nos pacientes com insuficiência renal grave em hemodiálise, a dose de ARTRITEC não deve exceder 7,5 mg ao dia. Nos pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (depuração de creatinina >25 ml/min), não há necessidade de redução de dose.

Da mesma forma que com outros AINEs, observaram-se elevações ocasionais das transaminases séricas ou de outros indicadores da função hepática. Na maioria dos casos, o aumento acima dos níveis normais foi transitório e pequeno. Se as alterações forem significativas ou persistentes, a administração de ARTRITEC deve ser interrompida e os exames apropriados devem ser solicitados.

Em caso de cirrose hepática clinicamente estável, não há necessidade de redução da dose de ARTRITEC. A tolerabilidade ao produto é menor em pacientes debilitados ou desnutridos, que devem ser cuidadosamente supervisionados. Da mesma forma que com outros AINEs, deve-se ter cautela no tratamento de pacientes idosos, nos quais as funções renal, hepática e cardíaca estão mais frequentemente alteradas.

Os AINEs podem causar retenção hídrica, de sódio e de potássio, além de interferir no efeito natriurético dos diuréticos. Como resultado, pode ocorrer precipitação ou exacerbação de insuficiência cardíaca ou hipertensão em pacientes susceptíveis. Recomenda-se monitorização clínica dos pacientes sob risco.

Meloxicam, assim como outros AINEs, pode mascarar os sintomas de doença infecciosa subjacente.

ARTRITEC comprimidos de 7,5mg contém 139mg de lactose por dose máxima recomendada e ARTRITEC comprimidos de 15 mg contém 134,60 mg de lactose por dose máxima diária recomendada.

Por isso, pacientes que tiverem condição hereditária rara de intolerância à galactose, p. ex. galactosemia, não devem tomar este medicamento.

Não existem estudos específicos relativos aos efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, os pacientes devem ser alertados sobre o fato de eles poderem apresentar efeitos indesejáveis como alterações na visão incluindo visão borrada, tontura, sonolência, vertigem e outros distúrbios do sistema nervoso central. Portanto, recomenda-se cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas. Se os pacientes apresentarem algum desses efeitos, eles devem evitar tais tarefas.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

O uso de meloxicam, assim como de qualquer droga que iniba a síntese de ciclooxigenase/prostaglandinas pode prejudicar a fertilidade e não é recomendado em mulheres que estejam tentando engravidar. Meloxicam pode prejudicar a ovulação. Dessa forma, para mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve-se considerar a interrupção do uso de meloxicam.

ARTRITEC está classificado na categoria C de risco na gravidez

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

Este medicamento é contraindicado durante a gravidez e lactação.

A inibição da síntese de prostaglandinas pode afetar adversamente a gestação e/ou desenvolvimento embriofetal. Dados de estudos epidemiológicos sugerem aumento do risco de aborto e de malformação cardíaca e gastrosquise devido ao uso de inibidores da síntese de prostaglandinas no início da gestação. O risco absoluto de malformação cardiovascular foi aumentado de menos de 1% até aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumente em função da dose e da duração do tratamento. Em estudos pré-clínicos, foi demonstrado aumento da perda de embriões pré e pós-implantação e da letalidade embriofetal associado à administração de um inibidor da síntese de prostaglandinas. Além disso, houve aumento da incidência de várias malformações, inclusive cardiovasculares, em estudos pré-clínicos que testaram inibidores da síntese de prostaglandinas durante o período organogênico.

Durante o terceiro trimestre da gestação, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor:

o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (com fechamento precoce do ducto arterioso e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal, podendo progredir para insuficiência renal com oligodrâmio;

a mãe e o recém nascido, no final da gravidez, a:

- possível aumento do tempo de sangramento, um efeito anti-agregante que pode ocorrer mesmo com doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas, prolongando ou retardando o trabalho de parto.

Embora não haja experiência específica com ARTRITEC em humanos, sabe-se que os AINEs passam para o leite materno. Por isso, a administração do medicamento é contraindicada em lactantes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Outros Inibidores da Prostaglandina Sintetase (IPS), incluindo glicocorticoides e salicilatos (ácido acetilsalicílico):** a coadministração de Inibidores da Prostaglandina Sintetase pode aumentar o risco de úlceras e sangramentos gastrintestinais, em razão de sinergismo de ação, e não é recomendada.

O uso concomitante de meloxicam com outros AINEs (como ácido acetilsalicílico, diclofenaco de sódio, nimesulida) não é recomendado.

A administração concomitante de aspirina (1000 mg três vezes ao dia) em voluntários sadios tendeu a aumentar a AUC (10%) e a C_{max} (24%) de meloxicam. A significância clínica dessa interação é desconhecida;

- **Anticoagulantes orais (como varfarina), heparina parenteral (como enoxaparina), trombolíticos (como estreptoquinase):** aumento do risco de hemorragia. Caso seja imprescindível a utilização deste tipo de medicamento, deve-se realizar um rigoroso acompanhamento médico dos seus efeitos na coagulação;
- **Antiplaquetários (como dipiridamole, ticlopidina, clopidogrel) e Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS - como fluoxetina, paroxetina, sertralina):** aumento do risco de sangramento, via inibição da função das plaquetas;
- **Lítio:** há relatos de que os AINEs aumentam a concentração plasmática de lítio (devido à diminuição da excreção renal de lítio), que pode atingir níveis tóxicos. Não se recomenda o uso concomitante de lítio e AINEs. Se essa combinação for necessária, as concentrações plasmáticas

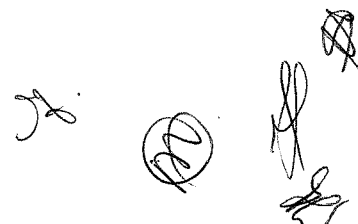
de lítio devem ser cuidadosamente monitoradas durante o início, ajuste e interrupção da administração de meloxicam;

- **Metotrexato:** AINEs podem reduzir a secreção tubular do metotrexato, aumentando sua concentração plasmática. Por esta razão, não é recomendado o uso concomitante de AINEs nos pacientes tratados com altas doses de metotrexato (> 15 mg/semana). O risco de interação entre os AINEs e metotrexato deve ser considerado também em pacientes tratados com baixas doses de metotrexato, especialmente naqueles com função renal comprometida. Nos casos em que o tratamento combinado for necessário, a contagem das células sanguíneas e a função renal devem ser monitoradas. Deve-se ter cautela quando os AINEs e metotrexato forem administrados concomitantemente no período de 3 dias, pois a toxicidade do metotrexato pode aumentar devido ao aumento do seu nível plasmático;

Embora a farmacocinética do metotrexato (15 mg/semana) não seja significativamente afetada pelo tratamento concomitante com meloxicam, deve ser considerado que a toxicidade hematológica do metotrexato pode ser potencializada pelo tratamento com AINEs;

- **Contracepção:** Embora ainda seja necessária confirmação, há relatos de que os AINEs diminuem a eficácia do dispositivo intra-uterino (DIU);
- **Diuréticos** (como hidroclorotiazida; espironolactona; furosemida): O tratamento com AINEs está associado a risco de insuficiência renal aguda em pacientes desidratados. Em caso de prescrição concomitante de ARTRITEC e diuréticos, deve-se assegurar a hidratação adequada do paciente e monitorar a função renal antes do início do tratamento;
- **Anti-hipertensivos (beta-bloqueadores como propranolol, atenolol; inibidores da ECA, como captopril, enalapril; vasodilatadores, como isossorbida, amlodipina; diuréticos):** há relatos de diminuição do efeito hipotensor de certos anti-hipertensivos no tratamento com AINEs, devido à inibição das prostaglandinas vasodilatadoras;
- **Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e antagonistas dos receptores de angiotensina II (como telmisartana, valsartana), assim como os inibidores da ECA** exercem efeito sinérgico na diminuição da filtração glomerular. Isto pode levar à insuficiência renal aguda nos pacientes que já possuem a função renal comprometida;
- **Colestiramina** liga-se ao meloxicam no trato gastrointestinal, levando à eliminação mais rápida do meloxicam;
- **Ciclosporina:** os AINEs podem aumentar a nefrotoxicidade da ciclosporina através de efeitos mediados pelas prostaglandinas renais. Durante tratamento combinado, deve-se monitorar a função renal;
- **Pemetrexede:** Para o uso concomitante de meloxicam com pemetrexede em pacientes com depuração de creatinina entre 45 e 79 ml / min, a administração de meloxicam deve ser interrompida 5 dias antes, no dia da administração e 2 dias após a administração de pemetrexede. Se uma combinação de meloxicam com pemetrexede for necessária, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados, especialmente para a mielossupressão e reações adversas gastrointestinais. Em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45 ml / min, a administração concomitante de meloxicam com pemetrexede não é recomendada.

Meloxicam é eliminado quase totalmente pelo metabolismo hepático, do qual aproximadamente dois terços são mediados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP 2C9 é responsável pela maior parte da metabolização e CYP 3A4 é responsável pela menor parte) e um terço é metabolizado por outras vias, tais como oxidação pelas peroxidases. Deve-se considerar interação farmacocinética potencial quando se administram concomitantemente meloxicam e outras drogas que inibam ou que sejam metabolizadas por





CYP 2C9 e/ou CYP 3A4. Interações via CYP 2C9 podem ser esperadas na combinação com medicamentos tais como antidiabéticos orais (sulfonilureias, nateglinida), que pode levar ao aumento dos níveis plasmáticos destes fármacos e do meloxicam. Os pacientes que utilizam concomitantemente meloxicam com sulfoniluréias ou nateglinida devem ser cuidadosamente monitorados para hipoglicemia. A administração concomitante de antiácidos, cimetidina, digoxina ou furosemida não revelou interação farmacocinética significativa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz e da umidade.

O prazo de validade de ARTRITEC 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.

Os comprimidos de ARTRITEC são redondos, de coloração amarelo-esverdeada, biconvexos e isentos 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

Como o potencial para reações adversas aumenta com a dose e com o tempo de exposição, deve-se utilizar a menor dose diária eficaz durante o menor tempo possível.

Os comprimidos de ARTRITEC devem ser ingeridos com água ou algum outro líquido, juntamente com alimentos. A dose total diária de ARTRITEC deve ser administrada como uma dose única. A dose diária máxima recomendada independentemente da formulação é 15 mg.

Artrite reumatoide

15 mg por dia.

De acordo com a resposta terapêutica, a dose pode ser reduzida para 7,5 mg por dia.

Osteoartrite dolorosa

7,5 mg por dia.

Caso necessário, a dose pode ser aumentada para 15 mg por dia.

Adolescentes

A dose máxima diária recomendada para adolescentes de 12 a 18 anos de idade é de 0,25 mg/kg e não deve exceder 15mg

ARTRITEC comprimidos é contraindicado em crianças menores de 12 anos de idade, porque a concentração desta forma farmacêutica não permite a dosagem adequada neste grupo etário (ver "4.CONTRAINDICAÇÕES"). Em pacientes com elevado risco de reações adversas, como por exemplo, histórico de doenças gastrointestinais ou fatores de risco para doença cardiovascular, recomenda-se iniciar o tratamento com 7,5 mg/dia (ver item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES")

Não é necessária qualquer redução da dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (isto é, em pacientes com depuração de creatinina superior a 25 ml/min). ARTRITEC é contraindicado em pacientes não dialisados com insuficiência renal grave (ver "4. CONTRAINDICAÇÕES"). Em pacientes com insuficiência renal terminal em hemodiálise, a dose diária máxima não deve exceder 7,5 mg.



9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$): cefaleia, dor abdominal, dispepsia, diarreia, náusea e vômitos.
- Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): anemia, hipersensibilidade imediata, tontura, sonolência, vertigem, aumento da pressão arterial, rubor facial, hemorragia gastrointestinal oculta ou macroscópica (podendo ser fatal), gastrite, estomatite, constipação, flatulência, eructação, testes de função hepática anormais (por exemplo, aumento da transaminase ou bilirrubina), edema angioneurótico, *rash*, prurido, exames de função renal anormais (aumento da creatinina e/ou uréia séricas), distúrbios miccionais, incluindo retenção urinária aguda, edema, atraso na ovulação.
- Reações raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1000$): alteração da contagem de células sanguíneas (incluindo alteração na contagem de células brancas), leucopenia, trombocitopenia, alteração do humor, distúrbio visual inclusive visão turva, conjuntivite, zumbido, palpitações, asma (em indivíduos alérgicos ao ácido acetilsalicílico ou outros AINEs), úlcera gastroduodenal (podendo ser fatal), colite, esofagite, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Stevens-Johnson), urticária.
- Reações muito raras ($< 1/10.000$): perfuração gastrointestinal (podendo ser fatal), hepatite, dermatite bolhosa, eritema multiforme, insuficiência renal aguda.
- Reações com frequência desconhecida: reação anafilática, reação anafilactoide, estado confusional, desorientação, reação de fotossensibilidade, infertilidade feminina.

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

Embora não exista experiência de superdosagem aguda com meloxicam, e os estudos de toxicidade forneçam dados baseados em modelos animais, pode-se esperar que os sinais e sintomas mencionados em "Reações adversas" ocorram de modo mais pronunciado. Pode ocorrer sangramento gastrointestinal.

Após a ingestão de AINE podem ocorrer reações anafilactóides, hipertensão arterial, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma, entretanto, são raros e dependem de interações medicamentosas e das condições basais do paciente.

Tratamento: devem-se tomar as medidas-padrão de esvaziamento gástrico e de suporte geral.

Desconhece-se um antídoto específico para meloxicam. Demonstrou-se em estudo clínico que a colestiramina acelera a eliminação de meloxicam.

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.4107.0032

Farm. Resp.: Fabiana Costa Firmino - CRF/MG-19.764

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.
Rua São Francisco, 1300 - Américo Silva
CEP 35590-000 - Lagoa da Prata - MG
CNPJ 02.501.297/0001-02
Indústria Brasileira

SAC: 0800 0373322

ARTRITEC_VPS

013618



www.pharlab.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



ARTRITEC_VPS



Artritec

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados	Versões	Apresentações relacionadas
Gerado no momento do peticionamento	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/03/2017	Não se aplica	- APRESENTAÇÕES - DIZERES LEGAIS	VP / VPS	Comprimidos de 7,5mg e 15mg
0577522/15-1	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/06/2015	30/06/2015	Restrição de uso: "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS"	VP / VPS	Comprimidos de 7,5mg e 15mg
0467926/15-1	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/05/2015	27/05/2015	BULA VP - APRESENTAÇÕES - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? BULA VPS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP / VPS	Comprimidos de 7,5mg e 15mg

013619

013620

0005697/15-9	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/01/2015	06/01/2015	<p>BULA VP</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>BULA VPS</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP / VPS	Comprimidos de 7,5mg e 15mg
0584319/13-7	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	19/07/2013	19/07/2013	Notificação da versão inicial de texto de bula contemplando os itens mencionados na RDC 47/2009, de acordo com a bula padrão submetida em 12/04/2013.	VP / VPS	Comprimidos de 7,5mg e 15mg

013621

 hipolabor

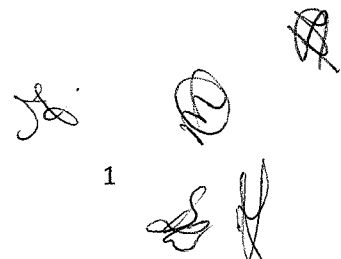
555

Novosil
(cloridrato de metoclopramida)

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Comprimido

10mg


1

Novosil

cloridrato de metoclopramida

NOME GENÉRICO:

Cloridrato de metoclopramida

FORMA FARMACÊUTICA:

Comprimido

APRESENTAÇÕES:

10mg – Caixa contendo 500 comprimidos

USO ADULTO • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

cloridrato de metoclopramida.....10mg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

(amido, manitol, povidona, talco, estearato de magnésio, álcool etílico)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

- distúrbios da motilidade gastrointestinal e
 - náuseas e vômitos de origem central e periférica (cirurgias, doenças metabólicas e infecciosas, secundárias a medicamentos).
- O Novosil (cloridrato de metoclopramida) é utilizado também para facilitar os procedimentos radiológicos do trato gastrointestinal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança antiemética de metoclopramida podem ser comprovadas no estudo de Strum S.B. et al (1982) envolvendo 38 pacientes que potencialmente desenvolveriam náuseas e vômitos em tratamento quimioterápico. Grumberg et al.(1984) em seu estudo com 33 pacientes pré-usuários de quimioterapia - cisplatina - randomizado duplo-cego cruzado também comprovou a eficácia antiemética de metoclopramida em doses maiores que as terapêuticas, nesses casos em que a presença de vômitos e náuseas é comum a todos. No estudo randomizado duplo-cego de Anthony L.B. et al. (1986) comparando a eficácia antiemética entre a administração medicamentosa oral e a intravenosa de metoclopramida, envolvendo 66 pacientes, comprovou-se que tanto a via oral como a via intravenosa são equivalentes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O Novosil (cloridrato de metoclopramida) é um produto de síntese original dotado de características químicas farmacológicas e terapêuticas peculiares; sua substância ativa metoclopramida é quimicamente o cloridrato de (N-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida.

A metoclopramida, antagonista da dopamina, estimula a motilidade muscular lisa do trato gastrointestinal superior, sem estimular as secreções gástrica, biliar e pancreática. Seu mecanismo de ação é desconhecido, parecendo sensibilizar os tecidos para a atividade da acetilcolina. O efeito da metoclopramida na motilidade não é dependente da inervação vagal intacta, porém, pode ser abolido pelas drogas anticolinérgicas.

A metoclopramida aumenta o tônus e amplitude das contrações gástricas (especialmente antral), relaxa o esfíncter pilórico, duodeno e jejuno, resultando no esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal acelerados.

Aumenta o tônus de repouso do esfíncter esofágico inferior.

Propriedades farmacocinéticas

A metoclopramida sofre metabolismo hepático insignificante, exceto para conjugação simples. Seu uso seguro tem sido descrito em pacientes com doença hepática avançada com função renal normal.

Após a dose oral, o pico plasmático é alcançado em 30 a 60 minutos. A sua excreção é feita principalmente pela urina e sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O Novosil (cloridrato de metoclopramida) é contraindicado nos seguintes casos:

- em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade á metoclopramida ou a qualquer componentes da fórmula;
- em que a estimulação da motilidade gastrointestinal seja perigosa, como por exemplo, na presença de hemorragia gastrointestinal, obstrução mecânica ou perfuração gastrointestinal;
- em pacientes epiléticos ou que estejam recebendo outras drogas que possam causar reações extrapiramidais, uma vez que a frequência e intensidade destas reações podem ser aumentadas;

Handwritten signatures and initials are present at the bottom right of the page, including a circled 'M' and the number '2'.

- em pacientes com feocromocitoma, pois pode desencadear crise hipertensiva, devido à provável liberação de catecolaminas do tumor. Esta crise hipertensiva pode ser controlada com fentolamina;
- em pacientes com histórico de discinesia tardia induzida por neurolépticos ou metoclopramida;
- em combinação com levodopa devido a um antagonismo mútuo.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 1 ano de idade, devido ao risco de aumento da ocorrência de desordens extrapiramidais nesta faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Podem aparecer sintomas extrapiramidais, particularmente em crianças e adultos jovens e/ou quando são administradas altas doses (vide Reações Adversas). Essas reações são completamente revertidas após a interrupção do tratamento. Um tratamento sintomático pode ser necessário (benzodiazepinas em crianças e/ou drogas anticolinérgicas, antiparkinsonianas em adultos). Na maioria dos casos, consistem de sensação de inquietude; ocasionalmente podem ocorrer movimentos involuntários dos membros e da face; raramente se observa torcicolo, crises oculóginas, protrusão rítmica da língua, fala do tipo bulbar ou trismo. O tratamento com Novosil (cloridrato de metoclopramida) não deve exceder 3 meses devido ao risco de discinesia tardia.

Respeite o intervalo de tempo (ao menos 6 horas), entre cada administração de Novosil (cloridrato de metoclopramida), mesmo em casos de vômito e rejeição da dose, de forma a evitar sobredose.

Deve-se ter cautela quando metoclopramida for administrada a pacientes com síndrome de Parkinson.

Metoclopramida não é recomendada em pacientes epiléticos, visto que as benzamidas podem diminuir o limiar epilético.

Pode ocorrer, como com neurolépticos, a síndrome neuroléptica maligna (SNM) caracterizada por hipertermia, enfermidades extrapiramidais, instabilidade nervosa autonômica e elevação de CPK. Portanto, deve-se ter cautela se ocorrer febre, ou qualquer um dos sintomas da síndrome neuroléptica maligna (SNM) e a administração de Novosil (cloridrato de metoclopramida) deve ser interrompida se houver suspeita da síndrome neuroléptica maligna (SNM).

Pacientes sob terapia prolongada devem ser reavaliados periodicamente.

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize Novosil (cloridrato de metoclopramida) caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

Em pacientes com deficiência hepática ou renal é recomendada diminuição da dose (vide Posologia).

Pode ocorrer metemoglobinemia, relacionada a deficiência na NADH citocromo b5 redutase. Nesses casos a metoclopramida deve ser imediatamente e permanentemente suspensa e adotadas medidas apropriadas.

Gravidez e lactação

Estudos em pacientes grávidas (> 1000), não indicaram má formação fetal ou toxicidade neonatal durante o primeiro trimestre da gravidez. Uma quantidade limitada de informações em pacientes grávidas (> 300) indicou não haver toxicidade neonatal nos outros trimestres. Estudos em animais não indicaram toxicidade reprodutiva.

Se necessário, o uso de metoclopramida pode ser considerado durante a gravidez. A metoclopramida é excretada pelo leite materno e reações adversas no bebê não podem ser excluídas. Deve-se escolher entre interromper a amamentação ou abster-se do tratamento com metoclopramida durante a amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos

A ocorrência de discinesia tardia tem sido relatada em pacientes idosos tratados por períodos prolongados.

Entretanto, não há recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos.

Crianças e adultos jovens

As reações extrapiramidais podem ser mais frequentes em crianças e adultos jovens, podendo ocorrer após uma única dose.

O uso em crianças com menos de 1 ano de idade é contraindicado (vide Contraindicações).

O uso em crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos de idade não é recomendado.

Uso em pacientes diabéticos

A estase gástrica pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos. A insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago e levar o paciente a uma hipoglicemia.

Tendo em vista que a metoclopramida pode acelerar o trânsito alimentar do estômago para o intestino e, conseqüentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Considerando-se que a excreção da metoclopramida é principalmente renal, em pacientes com "clearance" de creatinina inferior a 40mL/min, o tratamento deve ser iniciado com aproximadamente metade da dose recomendada. Dependendo da eficácia clínica e condições de segurança do paciente, a dose pode ser ajustada a critério médico.

Uso em pacientes com câncer de mama

A metoclopramida pode aumentar os níveis de prolactina, o que deve ser considerado em pacientes com câncer de mama detectado previamente.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Pode ocorrer sonolência após a administração de metoclopramida, potencializada por depressores do sistema nervoso central, álcool; a habilidade em dirigir veículos ou operar máquinas pode ficar prejudicada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Combinação contraindicada: levodopa e metoclopramida possuem antagonismo mútuo.

Combinações a serem evitadas: álcool potencializa o efeito sedativo da metoclopramida.

Combinações a serem levadas em consideração:

- Anticolinérgicos e derivados da morfina: anticolinérgicos e derivados da morfina têm ambos antagonismo mútuo com a metoclopramida na motilidade do trato digestivo.
- Depressores do sistema nervoso central (derivados da morfina, hipnóticos, ansiolíticos, anti-histamínicos H1 sedativos, antidepressivos sedativos, barbituratos, clonidina e substâncias relacionadas): O efeito sedativo dos depressores do SNC e da metoclopramida são potencializados.
- Neurolépticos: metoclopramida pode ter efeito aditivo com neurolépticos para a ocorrência de problemas extrapiramidais.
- Devidos aos efeitos procinéticos da metoclopramida, a absorção de certas drogas pode estar modificada.
- Digoxina: metoclopramida diminui a biodisponibilidade da digoxina. É necessária cuidadosa monitoração da concentração plasmática da digoxina.
- Ciclosporina: metoclopramida aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina. É necessária cuidadosa monitorização da concentração plasmática da ciclosporina.
- Mivacúrio e suxametônio: injeção de metoclopramida pode prolongar a duração do bloqueio neuromuscular (através da inibição no plasma da colinesterase).

Exames de laboratórios

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de cloridrato de metoclopramida em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O Novosil (cloridrato de metoclopramida) deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz.

Aspectos físicos: blíster contendo 20 comprimidos.

Características organolépticas: comprimido branco, circular, liso e uniforme.

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 o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A administração de comprimidos deve ser feita 10 minutos antes das refeições.

O comprimido deve ser ingerido com líquido, por via oral.

Uso em adultos: 1 comprimido, 3 vezes ao dia, via oral, 10 minutos antes das refeições.

Não há estudos dos efeitos de Novosil (cloridrato de metoclopramida) administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Pacientes diabéticos

A estase gástrica pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos. A insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago e levar o paciente a uma hipoglicemia.

Tendo em vista que a metoclopramida pode acelerar o trânsito alimentar do estômago para o intestino e, conseqüentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Considerando-se que a excreção da metoclopramida é principalmente renal, em pacientes com "clearance" de creatinina inferior a 40mL/min, o tratamento deve ser iniciado com aproximadamente metade da dose recomendada. Dependendo da eficácia clínica e condições de segurança do paciente, a dose pode ser ajustada a critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios psiquiátricos e do sistema nervoso

As seguintes reações, algumas vezes associadas, ocorrem mais frequentemente quando altas doses são usadas:

- Sintomas extrapiramidais: discinesia e distonia agudas, síndrome parkinsoniana, acatisia, mesmo após administração de dose única, principalmente em crianças e adultos jovens (vide Advertências e Precauções).
- Tonturas, diminuição do nível de consciência, confusão e alucinação.

Outras reações podem ocorrer:

- Discinesia tardia, durante ou após tratamento prolongado, principalmente em pacientes idosos (vide Advertências e Precauções).
- Convulsões.
- Síndrome neuroléptica maligna.
- Depressão.

Distúrbio gastrointestinal

Diarreia.

Distúrbios no sistema linfático e sanguíneo

Metemoglobinemia, que pode estar relacionada a deficiência do NADH citocromo b5 reductase, principalmente em neonatos (vide Advertências e Precauções).

Sulfaemoglobinemia, principalmente com administração concomitante de altas doses de medicamentos libertadores de enxofre.

Distúrbios endócrinos

Problemas endócrinos durante tratamento prolongado relacionados com hiperprolactinemia (amenorreia, galactorreia, ginecomastia).

Distúrbios gerais ou no local da administração

- Reações alérgicas incluindo anafilaxia.
- Astenia.

Distúrbios vasculares e cardíacos

- Hipotensão especialmente com a formulação intravenosa.
- Bradicardia, bloqueio cardíaco particularmente com a formulação intravenosa.
- Parada cardíaca, ocorrendo logo após o uso da solução injetável a qual pode ser subsequente a bradicardia.

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 de superdose podem incluir reações extrapiramidais e sonolência, diminuição do nível de consciência, confusão e alucinações. Nesses casos deve-se proceder ao tratamento sintomático habitual, o tratamento para problemas extrapiramidais é somente sintomático (benzodiazepinas em crianças e/ou medicamentos anticolinérgicos e antiparkinsonianos em adultos). Os sintomas são autolimitantes e geralmente desaparecem em 24 horas. A diálise não parece ser método efetivo de remoção da metoclopramida em caso de superdose.

Nos casos de metemoglobinemia, esta poderá ser revertida pela administração intravenosa de azul de metileno.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0052

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

Rev.03

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/08/2013	21/08/2013	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento de Referência – Plasil® disponibilizada no bulário eletrônico.



013627

[Handwritten signature]



556

CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA
"Medicamento genérico Lei nº 9.787 de 1999"

MARIOL INDUSTRIAL LTDA.
Solução Oral (Gotas)
4 mg/mL

[Handwritten signatures and initials]

**CLORIDRATO DE
METOCLOPRAMIDA**

cloridrato de metoclopramida DCB: 05862

APRESENTAÇÕES

Cartucho com frasco de 10 ml

Caixa com 48 frascos de 10 ml (Embalagem Hospitalar)

Caixa com 96 frascos de 10 ml (Embalagem Hospitalar)

USO ORAL. USO ADULTO

Gotas 4 mg/mL: frasco com 10 mL.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada 1ml de solução oral (gotas) contém:

Cloridrato de metoclopramida.....4mg

Excipientes.....q.s.p.....1mL

(ciclato de sódio, metabissulfito de sódio, sacarina sódica, sorbitol 70%, metilparabeno, propilparabeno, álcool absoluto e água purificada).

*1 mL corresponde a 21 gotas.

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

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

- distúrbios da motilidade gastrointestinal e

- náuseas e vômitos de origem central e periférica (cirurgias, doenças metabólicas e infecciosas, secundárias a medicamentos).

Cloridrato de metoclopramida é utilizado também para facilitar os procedimentos radiológicos do trato gastrointestinal

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança antiemética de cloridrato de metoclopramida – podem ser comprovadas no estudo de Strum S.B. et al (1982) envolvendo 38 pacientes que potencialmente desenvolveriam náuseas e vômitos em tratamento quimioterápico.

Grumberg et al.(1984) em seu estudo com 33 pacientes pré-usuários de quimioterapia –cisplatina – randomizado duplo-cego cruzado também comprovou a eficácia antiemética de cloridrato de metoclopramida em doses maiores que as terapêuticas, nesses casos em que a presença de vômitos e náuseas é comum a todos. No estudo randomizado duplo-cego de Anthony L.B. et al. (1986) comparando a eficácia antiemética entre a administração medicamentosa oral e a intravenosa de metoclopramida, envolvendo 66 pacientes, comprovou-se que tanto a via oral como a via intravenosa são equivalentes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

Cloridrato de metoclopramida é um produto de síntese original dotado de características químicas farmacológicas e terapêuticas peculiares; sua substância ativa metoclopramida é quimicamente o cloridrato de (N-dietilaminoetil)-2-metoxi-4- amino-5-cloro-benzamida.

A metoclopramida, antagonista da dopamina, estimula a motilidade muscular lisa do trato gastrointestinal superior, sem estimular as secreções gástrica, biliar e pancreática. Seu mecanismo de ação é desconhecido, parecendo sensibilizar os tecidos para a atividade da acetilcolina. O efeito da metoclopramida na motilidade não é dependente da inervação vagal intacta, porém, pode ser abolido pelas drogas anticolinérgicas.

A metoclopramida aumenta o tônus e amplitude das contrações gástricas (especialmente antral), relaxa o esfíncter pilórico, duodeno e jejuno, resultando no esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal acelerados.

Aumenta o tônus de repouso do esfíncter esofágico inferior.

Propriedades farmacocinéticas



A metoclopramida sofre metabolismo hepático insignificante, exceto para conjugação simples. Seu uso seguro tem sido descrito em pacientes com doença hepática avançada com função renal normal.

Após a dose oral, o pico plasmático é alcançado em 30 a 60 minutos. A sua excreção é feita principalmente pela urina e sua meia vida plasmática é de aproximadamente 3 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cloridrato de metoclopramida é contraindicado nos seguintes casos:

- em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade a metoclopramida ou a qualquer componente da fórmula;
- em que a estimulação da motilidade gastrointestinal seja perigosa, como por exemplo, na presença de hemorragia gastrointestinal, obstrução mecânica ou perfuração gastrointestinal;
- em pacientes epiléticos ou que estejam recebendo outras drogas que possam causar reações extrapiramidais, uma vez que a frequência e intensidade destas reações podem ser aumentadas;
- em pacientes com feocromocitoma, pois pode desencadear crise hipertensiva, devido à provável liberação de catecolaminas do tumor. Esta crise hipertensiva pode ser controlada com fentolamina;
- em pacientes com histórico de discinesia tardia induzida por neurolépticos ou metoclopramida;
- em combinação com levodopa devido a um antagonismo mútuo.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 1 ano de idade, devido ao risco de aumento da ocorrência de desordens extrapiramidais nesta faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Podem aparecer sintomas extrapiramidais, particularmente em crianças e adultos jovens e/ou quando são administradas altas doses (vide Reações Adversas). Essas reações são completamente revertidas após a interrupção do tratamento. Um tratamento sintomático pode ser necessário (benzodiazepinas em crianças e/ou drogas anticolinérgicas, antiparkinsonianas em adultos). Na maioria dos casos, consistem de sensação de inquietude; ocasionalmente podem ocorrer movimentos involuntários dos membros e da face; raramente se observa torcicolo, crises oculogíras, protrusão rítmica da língua, fala do tipo bulbar ou trismo.

O tratamento com cloridrato de metoclopramida não deve exceder 3 meses devido ao risco de discinesia tardia.

Respeite o intervalo de tempo (ao menos 6 horas), entre cada administração de cloridrato de metoclopramida, mesmo em casos de vômito e rejeição da dose, de forma a evitar sobredose.

Deve-se ter cautela quando metoclopramida for administrada a pacientes com síndrome de Parkinson.

Metoclopramida não é recomendada em pacientes epiléticos, visto que as benzamidas podem diminuir o limiar epilético.

Pode ocorrer, como com neurolépticos, a síndrome neuroléptica maligna (SNM) caracterizada por hipertermia, enfermidades extrapiramidais, instabilidade nervosa autonômica e elevação de CPK. Portanto, deve-se ter cautela se ocorrer febre, ou qualquer um dos sintomas da síndrome neuroléptica maligna (SNM) e a administração de cloridrato de metoclopramida deve ser interrompida se houver suspeita da síndrome neuroléptica maligna (SNM).

Pacientes sob terapia prolongada devem ser reavaliados periodicamente.

Cloridrato de metoclopramida gotas contém metabissulfito de sódio, o qual pode desencadear reações do tipo alérgico incluindo choque anafilático e de risco à vida ou crises asmáticas menos severas em pacientes suscetíveis. A prevalência da sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa, sendo mais freqüente em pacientes asmáticos do que em não-asmáticos.

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize cloridrato de metoclopramida caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

Em pacientes com deficiência hepática ou renal é recomendada diminuição da dose (vide Posologia).

Pode ocorrer metemoglobinemia, relacionada a deficiência na NADH citocromo b5 redutase. Nesses casos a metoclopramida deve ser imediatamente e permanentemente suspensa e adotadas medidas apropriadas.

Gravidez e lactação

Estudos em pacientes grávidas (>1000), não indicaram má formação fetal ou toxicidade neonatal durante o primeiro trimestre da gravidez. Uma quantidade limitada de informações em pacientes grávidas (>300) indicou não haver toxicidade neonatal nos outros trimestres. Estudos em animais não indicaram toxicidade reprodutiva.

Se necessário, o uso de metoclopramida pode ser considerado durante a gravidez. A metoclopramida é excretada pelo leite materno e reações adversas no bebê não podem ser excluídas. Deve-se escolher entre interromper a amamentação ou abster-se do tratamento com metoclopramida durante a amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a lactação.



Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos

A ocorrência de discinesia tardia tem sido relatada em pacientes idosos tratados por períodos prolongados. Entretanto, não há recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos.

Crianças e adultos jovens

As reações extrapiramidais podem ser mais frequentes em crianças e adultos jovens, podendo ocorrer após uma única dose.

O uso em crianças com menos de 1 ano de idade é contraindicado (vide Contraindicações).

O uso em crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos de idade não é recomendado.

Uso em pacientes diabéticos

A estase gástrica pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos. A insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago e levar o paciente a uma hipoglicemia.

Tendo em vista que a metoclopramida pode acelerar o trânsito alimentar do estômago para o intestino e, conseqüentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Considerando-se que a excreção da metoclopramida é principalmente renal, em pacientes com "clearance" de creatinina inferior a 40 mL/min, o tratamento deve ser iniciado com aproximadamente metade da dose recomendada. Dependendo da eficácia clínica e condições de segurança do paciente, a dose pode ser ajustada a critério médico.

Uso em pacientes com câncer de mama

A metoclopramida pode aumentar os níveis de prolactina, o que deve ser considerado em pacientes com câncer de mama detectado previamente.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Pode ocorrer sonolência após a administração de metoclopramida, potencializada por depressores do sistema nervoso central, álcool; a habilidade em dirigir veículos ou operar máquinas pode ficar prejudicada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Combinação contraindicada: levodopa e metoclopramida possuem antagonismo mútuo.

Combinações a serem evitadas: álcool potencializa o efeito sedativo da metoclopramida.

Combinações a serem levadas em consideração:

- Anticolinérgicos e derivados da morfina: anticolinérgicos e derivados da morfina têm ambos antagonismo mútuo com a metoclopramida na motilidade do trato digestivo.
- Depressores do sistema nervoso central (derivados da morfina, hipnóticos, ansiolíticos, antihistamínicos HI sedativos, antidepressivos sedativos, barbituratos, clonidina e substâncias relacionadas): O efeito sedativo dos depressores do SNC e da metoclopramida são potencializados.
- Neurolépticos: metoclopramida pode ter efeito aditivo com neurolépticos para a ocorrência de problemas extrapiramidais.
- Devidos aos efeitos procinéticos da metoclopramida, a absorção de certas drogas pode estar modificada.
- Digoxina: metoclopramida diminui a biodisponibilidade da digoxina. É necessária cuidadosa monitoração da concentração plasmática da digoxina.
- Ciclosporina: metoclopramida aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina. É necessária cuidadosa monitorização da concentração plasmática da ciclosporina.
- Mivacúrio e suxametônio: injeção de metoclopramida pode prolongar a duração do bloqueio neuromuscular (através da inibição no plasma da colinesterase).

Exames de laboratórios

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de cloridrato de metoclopramida em exames laboratoriais.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cloridrato de metoclopramida deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Solução Oral e Gotas

Líquido límpido, incolor a levemente amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Figura 1: Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.

Figura 2: Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento (**21 gotas correspondem a 1 mL**).

Uso em adultos:

Gotas: 53 gotas, 3 vezes ao dia, via oral, 10 minutos antes das refeições.

Não há estudos dos efeitos de cloridrato de metoclopramida administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Pacientes diabéticos

A estase gástrica pode ser responsável pela dificuldade no controle de alguns diabéticos. A insulina administrada pode começar a agir antes que os alimentos tenham saído do estômago e levar o paciente a uma hipoglicemia.

Tendo em vista que a metoclopramida pode acelerar o trânsito alimentar do estômago para o intestino e, conseqüentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes nesses pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Considerando-se que a excreção da metoclopramida é principalmente renal, em pacientes com "clearance" de creatinina inferior a 40 mL/min, o tratamento deve ser iniciado com aproximadamente metade da dose recomendada. Dependendo da eficácia clínica e condições de segurança do paciente, a dose pode ser ajustada a critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios psiquiátricos e do sistema nervoso

As seguintes reações, algumas vezes associadas, ocorrem mais frequentemente quando altas doses são usadas:

- Sintomas extrapiramidais: discinesia e distonia agudas, síndrome parkinsoniana, acatisia, mesmo após administração de dose única, principalmente em crianças e adultos jovens (vide Advertências e Precauções).
- Tonturas, diminuição do nível de consciência, confusão e alucinação. Outras reações podem ocorrer:
- Discinesia tardia, durante ou após tratamento prolongado, principalmente em pacientes idosos (vide Advertências e Precauções)
- Convulsões.
- Síndrome neuroléptica maligna.
- Depressão

**Distúrbio gastrointestinal**

- Diarreia.

Distúrbios no sistema linfático e sanguíneo

- Metemoglobinemia, que pode estar relacionada a deficiência do NADH citocromo b5 redutase, principalmente em neonatos (vide Advertências e Precauções).
- Sulfamoglobinemia, principalmente com administração concomitante de altas doses de medicamentos libertadores de enxofre.

Distúrbios endócrinos

- Problemas endócrinos durante tratamento prolongado relacionados com hiperprolactinemia (amenorreia, galactorreia, ginecomastia).

Distúrbios gerais ou no local da administração

- Reações alérgicas incluindo anafilaxia.
- Astenia.

Distúrbios vasculares e cardíacos

- Hipotensão especialmente com a formulação intravenosa.
- Bradicardia, bloqueio cardíaco particularmente com a formulação intravenosa.
- Parada cardíaca, ocorrendo logo após o uso da solução injetável a qual pode ser subsequente à bradicardia.

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 de superdose podem incluir reações extrapiramidais e sonolência, diminuição do nível de consciência, confusão e alucinações. Nesses casos deve-se proceder ao tratamento sintomático habitual, o tratamento para problemas extrapiramidais é somente sintomático (benzodiazepinas em crianças e/ou medicamentos anticolinérgicos e anti-parkinsonianos em adultos). Os sintomas são autolimitantes e geralmente desaparecem em 24 horas. A diálise não parece ser método efetivo de remoção da metoclopramida em caso de superdose.

Nos casos de metemoglobinemia, esta poderá ser revertida pela administração intravenosa de azul de metileno.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO**DIZERS LEGAIS**

Nº Registro M.S.: 1.6241.0004

Responsável Técnico:

Mauro Rezende Moraes

CRF-SP: 41315

Registrado, Fabricado e embalado por:

MARIOL INDUSTRIAL LTDA

Avenida Mario de Oliveira, 605 – Distrito Industrial II.

Barretos / SP

CNPJ 04.656.253/0001-79

www.mariol.com.br

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e validade: VIDE EMBALAGEM



Histórico de alteração para bula

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens Alterados
0010122/13-2 (08/01/2013)	1418 - GENEÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	03/01/2013	ANUÍDO em 10/01/2013	Alteração no nome do responsável técnico da empresa e inclusão de todas as apresentações registradas no Diário Oficial da União (D.O.U)
N/A	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2013	01/07/2013	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA

013634

[Handwritten signature]



563

NIDAZOFARMA

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA
Solução Injetável
0,5%

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**NIDAZOFARMA****metronidazol**

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável: Caixa com 60 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol.

Caixa com 70 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol.

SISTEMA FECHADO

COMPOSIÇÃO

Cada frascos ampola de plástico transparente sistema fechado de 100 mL de solução a 0,5% contém 500 mg de metronidazol.

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, ácido cítrico anidro e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

NIDAZOFARMA está indicado na profilaxia e tratamento das infecções causadas por bactérias anaeróbias como *Bacteroides fragilis* e outros bacteróides, *Fusobacterium sp*; *Clostridium sp*; *Eubacterium sp*; e cocos anaeróbios. Está indicado, também, na prevenção e tratamento das infecções pós-cirúrgicas, nas quais os anaeróbios tenham sido identificados ou suspeitados.

NIDAZOFARMA injetável deve ser administrado em pacientes para os quais a via oral está contraindicada ou não são possíveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de NIDAZOFARMA injetável é confirmada no estudo de Corder, onde foi usado o produto em pacientes com quadros clínicos de apendicite gangrenosa, perfurada ou com peritonite. Foram envolvidas nesse estudo comparativo com cefoxitina, 97 pacientes divididos em 2 grupos (48 pacientes no grupo tratado com metronidazol e 49 pacientes no grupo tratado com cefoxitina). Nesse estudo randomizado, o resultado final apresentado foi além de que o metronidazol, na apendicite grave se apresentou mais eficaz do que a cefoxitina, sendo também sua meia-vida maior em comparação a cefoxitina (CORDER, 1983).

Outro estudo realizado por Lansade confirmou a eficácia de metronidazol injetável em profilaxia de pacientes com apendicite aguda. Nesse estudo randomizado, realizado em um ano, foram analisadas 200 crianças com apendicite, onde um grupo com 100 crianças recebeu metronidazol pré-operatório de apendicite aguda e outro grupo de 100 crianças não recebeu antibióticoterapia profilática. O resultado foi de que a eficácia de metronidazol foi confirmada com índice de complicações de 1% e no grupo que não recebeu antibióticoterapia profilática foi de 9% (LANSADE, 1989).

Saario confirmou também a eficácia de metronidazol injetável em um estudo prospectivo controlado, envolvendo 203 pacientes com apendicite aguda em curso, onde um grupo recebeu, após a confirmação de apendicite gangrenosa ou inflamada, antibióticoterapia e outro controle não recebeu antibiótico. No grupo controle, a incidência de complicações foi de 17,5% e no grupo que recebeu metronidazol essa incidência ficou em apenas 3,4%, confirmando a eficácia de metronidazol injetável (SAARIO, 1981).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

O metronidazol é um antiinfecioso da família dos nitro-5-imidazóis, que apresenta o seguinte espectro de atividade antimicrobiana:

- Espécies habitualmente sensíveis (mais do que 90% das cepas da espécie são sensíveis): *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sp*, *Bacteroides sp*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*.

- Espécies com sensibilidade variável: a porcentagem de resistência adquirida é variável. A sensibilidade é imprevisível na ausência de antibiograma. *Bifidobacterium*, *Eubacterium*.

- Espécies habitualmente resistentes (pelo menos 50% das cepas da espécie são resistentes): *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Mobiluncus*.

Atividade antiparasitária: *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*.

Propriedades farmacocinéticas

A absorção máxima ocorre ao final da infusão.

Distribuição

Após uma única infusão intravenosa de 500 mg de metronidazol em 20 minutos, o pico sérico médio é de 18 µg/mL. Após infusões repetidas a cada 8 horas, o pico sérico médio é de 18 µg/mL. Após infusões repetidas a cada 12 horas, o pico sérico médio é de 13 µg/mL. A meia-vida plasmática é de 8 a 10 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa: menor que 10%.

A distribuição é rápida e a concentração tecidual é alta nos seguintes tecidos: pulmões, rins, fígado, vesícula biliar, pele, LCR, saliva, líquido seminal, secreções vaginais. O metronidazol atravessa a barreira placentária e é excretado no leite.

Biotransformação

O metronidazol é metabolizado em 2 metabólitos conjugados, que apresentam uma atividade antimicrobiana de 10 a 30%.

Excreção

As concentrações hepática e biliar são altas, enquanto a concentração no cólon é baixa. A excreção é principalmente urinária (40 a 70% de metronidazol não metabolizado, considerando para 20% do total), causando uma coloração marrom ou avermelhada na urina. A eliminação fecal é baixa.

Em pacientes com insuficiência renal, a meia-vida de eliminação é idêntica, não havendo necessidade de ajuste posológico. Em caso de hemodiálise, o metronidazol é rapidamente eliminado e a meia-vida de eliminação é reduzida a 2 horas e 30 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NIDAZOFARMA é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao metronidazol ou outro derivado imidazólico e/ou aos demais componentes do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Caso o tratamento com metronidazol, por razões especiais, necessite de uma duração maior do que a geralmente recomendada, devem-se realizar testes hematológicos regularmente, principalmente contagem leucocitária, e o paciente deve ser monitorizado quanto ao aparecimento de reações adversas, como neuropatia central ou periférica, por exemplo: parestesia, ataxia, vertigem e crises convulsivas. Os pacientes devem ser alertados que metronidazol pode provocar escurecimento da urina (devido aos metabólitos de metronidazol). Os pacientes devem ser aconselhados a não ingerir bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool em sua formulação durante e no mínimo 1 dia após o tratamento com metronidazol, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse).

Gravidez e lactação

O uso de metronidazol durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliado visto que atravessa a barreira placentária e seus efeitos sobre a organogênese fetal humana ainda são desconhecidos.

Visto que o metronidazol é excretado no leite materno, a exposição desnecessária ao medicamento deve ser evitada.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento em pacientes idosos.

NIDAZOFARMA deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

NIDAZOFARMA deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença severa, ativa ou crônica, do sistema nervoso central e periférico, devido ao risco de agravamento do quadro neurológico.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser alertados sobre a possibilidade de confusão, vertigem, alucinações, convulsões ou distúrbios visuais e aconselhados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Carcinogenicidade

O metronidazol mostrou ser carcinogênico em camundongos e ratos. Contudo, estudos semelhantes em hamsters mostraram resultados negativos e estudos epidemiológicos em humanos não mostraram qualquer evidência de aumento do risco carcinogênico em humanos.

Mutagenicidade

O metronidazol mostrou ser mutagênico em bactérias in vitro. Em estudos conduzidos em células de mamíferos in vitro, assim como em roedores ou humanos in vivo, houve evidência inadequada de efeito mutagênico do metronidazol, com alguns estudos reportando efeitos mutagênicos enquanto outros não.

Portanto, o uso de NIDAZOFARMA em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool: bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool não devem ser ingeridos durante o tratamento com metronidazol e, no mínimo, 1 dia após o mesmo, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse), com aparecimento de rubor, vômito e taquicardia.

Dissulfiram: foram relatadas reações psicóticas em pacientes utilizando concomitantemente metronidazol e dissulfiram.

Terapia com anticoagulante oral (tipo varfarina): potencialização do efeito anticoagulante e aumento do risco hemorrágico, causado pela diminuição do catabolismo hepático. Em caso de administração concomitante, deve-se monitorizar o tempo de protrombina com maior frequência e realizar ajuste posológico da terapia anticoagulante durante o tratamento com metronidazol.

Lítio: os níveis plasmáticos de lítio podem ser aumentados pelo metronidazol. Deve-se, portanto, monitorizar as concentrações plasmáticas de lítio, creatinina e eletrólitos em pacientes recebendo tratamento com lítio, enquanto durar o tratamento com metronidazol.

Ciclosporina: risco de aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Os níveis plasmáticos de ciclosporina e creatinina devem ser rigorosamente monitorizados quando a administração concomitante é necessária.

Fenitoína ou fenobarbital: aumento da eliminação de metronidazol, resultando em níveis plasmáticos reduzidos.

5-fluorouracil: diminuição do clearance do 5-fluorouracil, resultando em aumento da toxicidade do mesmo.

Bussulfano: os níveis plasmáticos de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a uma severa toxicidade do bussulfano.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NIDAZOFARMA deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

48

Prazo de validade NIDAZOFARMA: 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.

Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. Não é recomendado o reaproveitamento do seu conteúdo ou seu armazenamento em geladeiras para ser novamente reutilizado em pacientes.

Características físicas e organolépticas

NIDAZOFARMA é uma solução injetável, límpida, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NIDAZOFARMA pode ser administrado isolado ou concomitantemente (mas separadamente) com outros agentes antibacterianos, por via intravenosa. A perfusão deve ser feita à razão de 5 mL por minuto.

- Tratamento

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 1 frasco ampola de plástico de sistema fechado de 100 mL (500 mg de metronidazol) em perfusão intravenosa a cada 8 horas ou 3 frascos ampola de plástico de sistema fechado de 100 mL (1500 mg de metronidazol) em dose única.

Crianças menores de 12 anos: mesmo procedimento utilizado para o adulto, mas a dose intravenosa deve ser estabelecida à base de 1,5 mL (7,5 mg de metronidazol) a cada 8 horas ou 4,5 mL (22,5 mg de metronidazol) por quilograma de peso corporal (em dose única).

- Prevenção

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 3 frascos ampola de plástico de sistema fechado de 100 mL (1500 mg de metronidazol) em perfusão intravenosa uma hora antes da cirurgia. Esta dosagem fornece níveis bactericidas por 24 horas. Quando ocorrer contaminação durante o ato cirúrgico ou deiscência da anastomose, deve-se repetir esta dose 24 horas após.

Crianças menores de 12 anos: mesmo esquema utilizado no adulto, sendo que a dose é de 4,5 mL (22,5 mg de metronidazol) por quilograma de peso.

Não há estudos dos efeitos de NIDAZOFARMA Injetável administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 < 1.000).

Reação muito rara (< 1/10.000).

Distúrbios gastrointestinais: dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia, mucosite oral, alterações no paladar, incluindo gosto metálico, anorexia, casos reversíveis de pancreatite, descoloração da língua/ sensação de língua áspera (devido ao crescimento de fungos, por exemplo).

Distúrbios do sistema imunológico: angioedema, choque anafilático.

Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia sensorial periférica, cefaleia, convulsões, vertigem, síndrome cerebelar subaguda (por exemplo ataxia, disartria, alteração da marcha, nistagmo e tremor) e relatos de encefalopatia (por exemplo confusão). Essas reações podem ser resolvidas com a descontinuação do medicamento, meningite asséptica.

Distúrbios psiquiátricos: alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações, humor depressivo.

Distúrbios visuais: alterações visuais transitórias como diplopia e miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual e alteração da visualização das cores; neuropatia óptica /neurite.

Distúrbios no sangue e no sistema linfático: foram relatados casos de agranulocitose, neutropenia, trombocitopenia.

Distúrbios hepatobiliares:

- foram relatados casos de aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite colestática ou mista e lesão hepatocelular, algumas vezes com icterícia.

- foram relatados casos de falência hepática necessitando de transplante hepático em pacientes tratados com metronidazol em associação com outras drogas antibióticas.

Distúrbios na pele e tecido cutâneo: rash, prurido, rubor, urticária, erupções pustulosas, síndrome de Stevens- Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios gerais: febre.

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.

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

013638

[Handwritten signature]

10. SUPERDOSE

Apesar de a correta via de administração desta apresentação de NIDAZOFARMA ser intravenosa e, não se dispor de informações sobre casos de superdosagem por esta via, cabe informar que foram relatadas ingestões orais únicas de doses de até 12 g de metronidazol em tentativas de suicídio e superdoses acidentais. Os sintomas ficaram limitados a vômito, ataxia e desorientação leve. Não existe antídoto específico para superdose com metronidazol.

Em caso de suspeita de superdose maciça, deve-se instituir tratamento sintomático e de suporte.

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

DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S.: 110850014

Farm. Resp.: Dr. A. F. Sandes - CRF-CE nº 2797

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.

Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.

Barbalha - CE - CEP 63.180-000

CNPJ. 06.628.333/0001-46

Indústria Brasileira

SAC: 0800-2802828

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 20/03/2014.



BU011PRb

[Handwritten signatures and initials]

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
24/07/2014	0599500141	10457 – SIMILAR – 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: Caixa com 60 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol. Caixa com 70 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol.
-	-	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação à Intercambialidade	-	-	-	-	Inclusão da informação referente à Intercambialidade do Medicamento no campo “Identificação do Medicamento” em adequação a RDC 58/2014	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável: Caixa com 60 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol. Caixa com 70 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol.

013640

[Handwritten signature]

596,597

UNIAIR

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido Mastigável 4mg e 5mg
Comprimido Revestido 10mg

[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.

Uniair

montelucaste de sódio

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido mastigável de 4mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO DE 2 A 5 ANOS DE IDADE

Comprimido mastigável de 5mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO DE 6 A 14 ANOS DE IDADE

Comprimido revestido de 10mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 15 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido mastigável contém:

montelucaste de sódio.....4,2mg* e 5,2mg**

*equivalente 4mg de montelucaste.

**equivalente 5mg de montelucaste.

Excipientes: hiprolose, manitol, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, essência de cereja, aspartamo, corante óxido de ferro vermelho e estearato de magnésio.

Cada comprimido revestido contém:

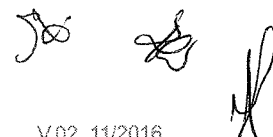
montelucaste de sódio.....10,4mg*

*equivalente a 10mg de montelucaste.

Excipientes: croscarmelose sódica, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, corante óxido de ferro amarelo, corante óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Uniair é indicado para a profilaxia e o tratamento crônico da asma em adultos e pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade.



Uniair é eficaz isoladamente ou em associação a outros medicamentos utilizados no tratamento da asma crônica. **Uniair** pode ser utilizado concomitantemente a corticosteroides inalatórios com efeitos aditivos no controle da asma ou para reduzir a dose do corticosteroide inalatório e manter a estabilidade clínica.

Uniair é indicado para o alívio dos sintomas diurnos e noturnos da rinite alérgica em adultos e pacientes pediátricos a partir de 2 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos - Asma

ADULTOS (IDADE A PARTIR DE 15 ANOS)

A eficácia do montelucaste de sódio no tratamento crônico da asma em adultos, com idade superior a 15 anos, foi demonstrada em dois estudos duplos-cegos, controlados com placebo, com desenhos semelhantes, duração de 12 semanas e que incluíram 1.325 pacientes (795 foram tratados com montelucaste de sódio e 530 receberam placebo).

Os pacientes eram sintomáticos e utilizavam aproximadamente 5 puffs de β -agonistas por dia, conforme necessário. No período basal, a média preestabelecida para o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁) foi de 66% (variação aproximada, 40 a 90%). Nesses estudos, os sintomas relacionados à asma, a função respiratória e o uso de β -agonistas conforme necessário foram mensurados. Os desfechos foram avaliados em cada estudo e em uma análise combinada de acordo com um plano pré-especificado de análise dos dados. A seguir serão mostrados os resultados clínicos observados:

Sintomas de Asma e Parâmetros Relativos à Asma: a dose diária de 10mg de montelucaste de sódio administrada uma vez à noite melhorou significativamente a avaliação de sintomas diurnos e despertares noturnos relatados pelo paciente em cada estudo, em uma análise combinada, quando comparada ao placebo. Em pacientes com despertares noturnos em pelo menos duas noites por semana, montelucaste de sódio reduziu os despertares noturnos em 34% a partir do período basal, significativamente mais que a redução de 14% ocorrida no grupo do placebo (análise combinada).

O montelucaste de sódio, comparado com placebo, melhorou significativamente os parâmetros avaliados relativos à asma. Em uma análise combinada, montelucaste de sódio, comparado com placebo, diminuiu as crises de asma em 37%, o uso de corticosteroides de resgate em 39%, a descontinuação causada por agravamento da asma em 65%, as exacerbações da asma em 38% e aumentou a quantidade de dias sem asma em 42%.

A avaliação global da asma e a avaliação da asma especificamente relacionada à qualidade de vida, feitas por médicos e pacientes (em todos os critérios, incluindo atividades diárias e sintomas de asma), foi significativamente melhor com montelucaste de sódio em comparação ao placebo em cada estudo e na análise combinada.

Função Respiratória: comparado ao placebo, montelucaste de sódio demonstrou significativa melhora nos parâmetros da função respiratória (VEF₁ e TPFE, taxa do pico do fluxo expiratório) em cada estudo e na análise combinada.

Efeito de montelucaste de sódio, 10mg ao dia, parâmetros da função respiratória em adultos a partir de 15 anos de idade (análise combinada)

	montelucaste de sódio n=795	Placebo n=530
VEF ₁ matinal (% alteração a partir do período basal)	10,4*	2,7
TPFE no período da manhã (L/min – alteração a partir do período basal)	24,5*	3,3
TPFE no período da tarde (L/min – alteração a partir do período basal)	17,9*	2,0

* significativamente melhor que o placebo ($p \leq 0,001$)

Uso de β -agonista: comparado com o placebo, montelucaste de sódio diminuiu significativamente a necessidade do uso de β -agonista em 26,1% a partir do período basal em comparação com 4,6% no grupo do placebo, na análise combinada. A diminuição também foi significativa em cada um dos estudos ($p \leq 0,001$).

Início de Ação e Manutenção de Benefícios: em cada estudo e na análise combinada, o efeito do tratamento com montelucaste de sódio, avaliado por meio de parâmetros estabelecidos em um cartão-diário que incluía o escore de sintomas, o uso de β -agonistas conforme necessário e a medição da TPFE, foi atingido após a primeira dose e mantido durante o intervalo entre as doses (24 horas). O efeito do tratamento também se manteve durante a administração contínua uma vez ao dia em estudos de extensão de até um ano. A descontinuação de montelucaste de sódio em pacientes com asma após 12 semanas de uso contínuo não causou efeito rebote em relação ao agravamento da asma (veja também efeitos da broncoconstrição induzida por exercícios físicos).

Efeitos Relativos aos Corticosteroides Inalatórios: em um dos dois estudos duplos-cegos com 12 semanas de duração que incluíram adultos (multinacional), montelucaste de sódio foi comparado com beclometasona inalatória (200 μ g duas vezes ao dia, com uso de espaçador). O montelucaste de sódio demonstrou resposta inicial mais rápida, embora na duração total do estudo a beclometasona tenha proporcionado efeito de tratamento em média melhor. Entretanto, uma alta porcentagem de pacientes tratados com montelucaste de sódio atingiu respostas clínicas similares em comparação à beclometasona inalatória.

PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 6 A 14 ANOS DE IDADE

A eficácia de montelucaste de sódio em pacientes pediátricos com idade entre 6 e 14 anos foi demonstrada em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, com 8 semanas de duração e que incluiu 336 pacientes (201 foram tratados com montelucaste de sódio e 135 receberam placebo) que usavam β -agonistas conforme necessário. A porcentagem média prevista para VEF₁ foi 72% no período basal (variação aproximada, 45 a 90%) e aproximadamente 36% dos pacientes usavam corticosteroides inalatórios.

Em comparação ao placebo, a dose diária de montelucaste de sódio em comprimidos mastigáveis de 5mg administrada à noite diminuiu significativamente a porcentagem de dias com exacerbação de asma. A avaliação global da asma feita pelos pais e a avaliação da qualidade de vida feita pelos pacientes pediátricos relacionada especificamente à asma (em todos os critérios, incluindo atividades normais diárias e sintomas de asma) foram significativamente melhores com montelucaste de sódio em comparação ao placebo.

Em comparação ao placebo, houve melhora significativa do VEF₁ matutino (alteração de 8,7% *versus* 4,2% a partir do período basal no grupo que recebeu placebo, $p < 0,001$) e diminuição significativa da necessidade do uso de β -agonista (diminuição de 11,7% a partir do período basal *versus* aumento de 8,2% a partir do período basal no grupo do placebo, $p \leq 0,050$).

Da mesma forma que ocorreu em estudos que incluíram adultos, o efeito do tratamento foi obtido após a primeira dose e permaneceu constante durante a administração contínua diária em estudos clínicos com duração de até 6 meses.

Taxa de Crescimento de Pacientes Pediátricos: dois estudos clínicos controlados mostraram que o montelucaste não afeta a taxa de crescimento em pacientes pediátricos pré-puberdade com asma. No estudo que incluiu crianças com idade entre 6 e 11 anos, a taxa de crescimento, avaliada pelo aumento do comprimento da parte inferior da perna, foi similar em pacientes tratados com montelucaste 5mg uma vez ao dia por 3 semanas quando comparada ao placebo e significativamente menor em pacientes tratados com budesonida inalatória (200mcg duas vezes ao dia) por 3 semanas quando comparada ao placebo. Em um estudo de 56 semanas que incluiu crianças com idade entre 6 e 8 anos, a taxa de crescimento linear foi similar em pacientes que receberam diariamente montelucaste 5mg e placebo (média de quadrados mínimos [QM] para o montelucaste e o placebo: 5,67 e 5,64cm/ano, respectivamente) e significativamente menor (média de QM, 4,86cm/ano) em pacientes tratados com beclometasona inalatória (200mcg duas vezes ao dia),

em comparação ao placebo (diferença na média de QM [IC 95%]: -0,78 [-1,06; -0,49] cm/ano). Tanto o montelucaste quanto a beclometasona *versus* placebo demonstraram benefício significativo em relação ao uso de medicamentos de resgate para pacientes com asma leve.

PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 6 MESES A 5 ANOS DE IDADE

A eficácia de montelucaste de sódio em comprimidos mastigáveis de 4mg uma vez ao dia, administrados à noite, em pacientes pediátricos com 2 a 5 anos de idade foi demonstrada em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, com 12 semanas e que incluiu 689 pacientes (461 foram tratados com montelucaste de sódio e 228 receberam placebo). O montelucaste de sódio melhorou significativamente vários desfechos de eficácia e melhorou os parâmetros de controle da asma.

O montelucaste de sódio foi significativamente melhor em comparação ao placebo nos seguintes desfechos de eficácia para os responsáveis por cuidar do paciente com asma diariamente: dias com sintomas diurnos de asma, escore de sintomas diurnos de asma (incluindo tosse, chiado, dificuldade para respirar e atividade das crianças), uso de beta-agonista, resgate com corticosteroides, dias sem asma e sintomas de asma durante a noite ($p < 0,05$). Além disso, houve tendência favorável do efeito do tratamento para o desfecho de eficácia crises de asma ($p = 0,107$).

A avaliação global feita pelos médicos e a média da avaliação global da asma feita por médicos e pelos responsáveis por cuidar das crianças com asma foram significativamente melhores com montelucaste de sódio em comparação ao placebo ($p = 0,007$ e $0,015$, respectivamente).

O efeito do tratamento foi obtido após a primeira dose. Além disso, a contagem total de eosinófilos no sangue diminuiu significativamente ($p = 0,034$).

A eficácia de montelucaste de sódio em pacientes com 6 meses a 2 anos de idade é embasada pela extrapolação da eficácia demonstrada em pacientes com idade ≥ 2 anos com asma e baseada em dados farmacocinéticos semelhantes, bem como na suposição de que o curso da doença, a fisiopatologia e o efeito da medicação são substancialmente semelhantes nessas populações.

EFEITOS EM PACIENTES QUE UTILIZAM CONCOMITANTEMENTE CORTICOSTEROIDES INALATÓRIOS

Diferentes estudos com adultos demonstraram a propriedade aditiva de montelucaste de sódio concomitantemente.

Três grandes estudos com montelucaste de sódio demonstraram benefícios adicionais a pacientes que tomavam corticosteroides. Um estudo randômico, controlado com placebo, de grupos paralelos ($n = 226$), em pacientes com asma controlada que recebiam dose inicial de corticosteroides inalatórios de aproximadamente 1.600mcg por dia reduziu o uso desses corticosteroides em aproximadamente 37% durante o período de *run in* com placebo. O montelucaste de sódio propiciou também redução adicional de 47% na dose de corticosteroides inalatórios em comparação com 30% para o placebo ao longo do período de 12 semanas com tratamento ativo ($p \leq 0,050$).

Em outro estudo randômico, controlado com placebo e de grupos paralelos ($n = 642$) que incluiu uma população similar de pacientes que recebiam corticosteroides inalatórios (400mcg/dia de beclometasona) – mas cuja asma não estava controlada, montelucaste de sódio proporcionou benefícios clínicos adicionais, quando comparado com placebo. A interrupção abrupta e completa da beclometasona em pacientes que receberam ambos os tratamentos causou deterioração clínica em alguns pacientes, indicando que a retirada gradual de corticosteroides inalatórios é mais bem tolerada do que a interrupção abrupta destes, sendo, portanto, preferida.

Em pacientes com asma sensíveis ao ácido acetilsalicílico, sendo que quase todos recebiam corticosteroides inalatórios e/ou orais concomitantemente, incluídos em um estudo randômico, de grupos paralelos e com duração de 4 semanas ($n = 80$), foi demonstrado que montelucaste de sódio, comparado com placebo, melhorou significativamente os parâmetros de controle da asma.

EFEITOS NA BRONCOCONSTRIÇÃO INDUZIDA POR EXERCÍCIOS FÍSICOS

Em um estudo de grupos paralelos e com 12 semanas de duração que incluiu 110 pacientes adultos com ≥ 15 anos de idade, montelucaste de sódio 10mg evitou a broncoconstrição induzida por exercício físico (BIE) como demonstrado pela redução significativa dos seguintes parâmetros, em comparação com o placebo:

- a extensão e duração da queda no VEF_1 ao longo de 60 minutos após o exercício físico (conforme avaliado pela área sob a curva da queda percentual no VEF_1 versus tempo após o exercício físico, AUC);
- a porcentagem de queda máxima no VEF_1 após o exercício físico;
- o tempo até recuperação de 5% do VEF_1 pré-exercício.

Esse efeito persistiu durante todo o período de tratamento de 12 semanas, indicando que não ocorreu tolerância. Em um estudo cruzado separado, a proteção foi observada após duas doses administradas uma vez ao dia.

Em pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade, que receberam comprimido mastigável de 5mg, um estudo cruzado com o mesmo desenho demonstrou proteção semelhante que foi mantida durante o intervalo entre as doses (24 horas).

EFEITOS NA INFLAMAÇÃO CAUSADA PELA ASMA

Vários estudos têm mostrado que montelucaste de sódio inibe os parâmetros da inflamação causada pela asma. Em um estudo cruzado controlado com placebo ($n=12$), montelucaste de sódio inibiu a broncoconstrição de fase imediata e tardia estimulada por antígeno em 75 e 57%, respectivamente.

Considerando que a infiltração de células inflamatórias (eosinófilos) é uma importante característica da asma, o efeito de montelucaste de sódio nos eosinófilos da circulação periférica e vias aéreas foi estudado. Na fase IIb/III dos estudos clínicos em adultos, montelucaste de sódio diminuiu significativamente os eosinófilos na circulação periférica em aproximadamente 15% desde o período basal, em comparação com o placebo.

Em pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade, montelucaste de sódio também diminuiu significativamente os eosinófilos na circulação periférica em 13% ao longo de 8 semanas de tratamento, em comparação com o placebo.

Em um estudo clínico randômico, de grupos paralelos, com 4 semanas de duração e que incluiu adultos ($n=40$), montelucaste de sódio diminuiu significativamente os eosinófilos nas vias aéreas (como avaliado na expectoração) em 48% a partir do período basal, em comparação com aumento de 23% a partir do período basal para o placebo. Nesse estudo, os eosinófilos da circulação periférica diminuíram significativamente e os desfechos clínicos da asma melhoraram com o tratamento com montelucaste de sódio.

ESTUDOS CLÍNICOS – RINITE ALÉRGICA

A eficácia de montelucaste de sódio para o tratamento da rinite alérgica sazonal foi avaliada em estudos com desenho semelhante, randômicos, duplos-cegos, controlados com placebo e com duração de 2 semanas que incluíram 4.924 pacientes (1.751 pacientes tratados com montelucaste de sódio). Os pacientes tinham idade ≥ 15 anos e histórico de rinite alérgica sazonal, teste cutâneo positivo a pelo menos um alérgeno sazonal relevante e sintomas ativos de rinite alérgica sazonal no início do estudo.

Em uma análise combinada de três estudos pivotais, a administração à noite de montelucaste de sódio em comprimidos de 10mg uma vez ao dia a 1.189 pacientes resultou em melhora estatisticamente significativa do desfecho primário, escore de sintomas nasais diurnos e componentes individuais (congestão nasal, rinorreia, prurido nasal e espirros); escore de sintomas noturnos e componentes individuais (congestão nasal ao despertar, dificuldade para dormir e despertares noturnos); escore de sintomas oculares diurnos e componentes individuais (lacrimejamento, prurido, vermelhidão e edema ocular); avaliação global da rinite alérgica por pacientes e médicos; e escore de sintomas composto (composto dos escores de sintomas nasais diurnos e sintomas noturnos), em comparação com o placebo.

Em um estudo separado de 4 semanas, no qual montelucaste de sódio foi administrado uma vez ao dia pela manhã, a eficácia durante as duas semanas iniciais foi significativamente diferente do placebo e consistente com os efeitos

observados em estudos que utilizaram doses noturnas. Além disso, o efeito ao longo do período de 4 semanas foi consistente com o resultado das duas semanas.

Em pacientes com rinite alérgica sazonal e idade ≥ 15 anos que receberam montelucaste de sódio, notou-se diminuição mediana de 13% na contagem de eosinófilos na circulação periférica, em comparação com o placebo, durante os períodos de tratamento duplo-cego.

A eficácia de montelucaste de sódio para o tratamento da rinite alérgica perene foi avaliada ainda em dois estudos semelhantes, randômicos, duplos-cegos, controlados com placebo, com duração de 6 semanas e que incluíram 3.235 pacientes (1.632 pacientes tratados com montelucaste de sódio).

Os pacientes com 15 a 82 anos de idade apresentavam histórico de rinite alérgica perene, teste cutâneo positivo para alérgenos presentes independentemente da estação do ano (incluindo ácaros, pelos de animais e esporos de fungos) e sintomas ativos de rinite alérgica perene no início do estudo.

Em um estudo, montelucaste de sódio em comprimidos de 10mg foi administrado uma vez ao dia a 1.000 pacientes, o que resultou em melhora estatisticamente significativa do desfecho primário, escore de sintomas nasais diurnos e seus componentes individuais (congestão nasal, rinorreia e espirros), em comparação com o placebo. O montelucaste de sódio também demonstrou melhora da rinite alérgica perceptível ao paciente, conforme avaliado pelos desfechos secundários: avaliação global da rinite alérgica pelo paciente e escore geral da qualidade de vida em pacientes com rinoconjuntivite (média de pontos para os sete critérios: atividade, sono, sintomas não relacionados aos olhos e nariz, problemas de aspecto prático, sintomas nasais, sintomas oculares e emocionais), em comparação com o placebo.

A eficácia de montelucaste de sódio para o tratamento de rinite alérgica em pacientes pediátricos de 2 a 14 anos de idade é embasada pela extrapolação da eficácia demonstrada em pacientes com rinite alérgica e idade a partir de 15 anos, assim como na suposição de que o curso da doença, sua fisiopatologia e o efeito da medicação são substancialmente semelhantes nessas populações.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação: os leucotrienos cisteínicos (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) são potentes eicosanoides inflamatórios, produtos do metabolismo do ácido araquidônico e liberados de várias células, incluindo mastócitos e eosinófilos. Esses importantes mediadores pró-asmáticos ligam-se aos receptores dos leucotrienos cisteínicos (CysLT). O receptor CysLT tipo 1 (CysLT₁) encontra-se nas vias aéreas de humanos (inclusive células musculares lisas e macrófagos da via aérea) e em outras células pró-inflamatórias (inclusive eosinófilos e determinadas células-tronco mieloides). Os CysLT foram correlacionados com a fisiopatologia da asma e da rinite alérgica. Na asma, os efeitos mediados pelos leucotrienos, inclusive um número de ações nas vias aéreas, incluem broncoconstrição, secreção de muco, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de eosinófilos. Na rinite alérgica, os CysLT são associados aos sintomas e liberados da mucosa nasal depois da exposição ao alérgeno durante as fases de reação precoce e tardia. A estimulação intranasal com os CysLTs tem mostrado aumento na resistência da via nasal e dos sintomas de obstrução nasal.

O montelucaste é um potente composto ativo por via oral que melhora significativamente os parâmetros da inflamação asmática. Com base nos bioensaios bioquímicos e farmacológicos, ele se liga com alta afinidade e seletividade ao receptor CysLT₁ (preferindo-o a outros receptores farmacologicamente importantes das vias aéreas, tais como os receptores prostanoídeos, colinérgicos ou β -adrenérgicos). O montelucaste inibe as ações fisiológicas do LTC_4 , LTD_4 e LTE_4 no receptor CysLT₁ sem atividade agonista.

Absorção: o montelucaste é rápida e quase completamente absorvido após a administração oral. A concentração plasmática máxima média ($C_{m\acute{a}x}$) dos comprimidos revestidos de 10mg é atingida 3 horas ($T_{m\acute{a}x}$) após a administração a

adultos em jejum. A biodisponibilidade oral média é de 64%. A biodisponibilidade oral e a $C_{máx}$ não são influenciadas por uma refeição-padrão.

A $C_{máx}$ dos comprimidos mastigáveis de 5mg é atingida 2 horas após a administração a adultos em jejum. A biodisponibilidade oral média é de 73%. A alimentação não tem influência clinicamente importante na administração regular.

A $C_{máx}$ dos comprimidos mastigáveis de 4mg é atingida 2 horas após a administração a pacientes pediátricos de dois a cinco anos de idade em jejum.

A formulação dos grânulos de 4mg é bioequivalente à dos comprimidos mastigáveis de 4mg quando administrados a adultos em jejum. A coadministração de papinha de maçã ou de uma refeição-padrão com os grânulos orais não teve efeito significativo na farmacocinética de montelucaste, conforme determinado pela AUC (1225,7 *versus* 1223,1ng•h/mL, com ou sem papinha de maçã, respectivamente, e 1191,8 *versus* 1148,5ng•h/mL, com ou sem uma refeição-padrão, respectivamente).

A segurança e eficácia de montelucaste de sódio foram demonstradas em estudos clínicos com a administração dos comprimidos de 4mg, 5mg e 10mg, independentemente do horário de ingestão de alimentos.

Distribuição: a ligação do montelucaste às proteínas plasmáticas é superior a 99%. O volume de distribuição em estado de equilíbrio do montelucaste é de aproximadamente 8 a 11 litros. Estudos em ratos, que utilizaram montelucaste marcado radioativamente, demonstraram mínima distribuição pela barreira hematoencefálica. Além disso, as concentrações do material radiomarcado, 24 horas após a dose, foram mínimas em todos os outros tecidos.

Metabolismo: o montelucaste é amplamente metabolizado. Em estudos nos quais se utilizou doses terapêuticas, as concentrações plasmáticas dos metabólitos do montelucaste, em estado de equilíbrio, foram indetectáveis em adultos e em pacientes pediátricos.

Estudos *in vitro* em microsossomos de fígado humano indicam que as isoenzimas do citocromo P450 3A4, 2C8 e 2C9 estão envolvidas no metabolismo do montelucaste. Resultados de estudos posteriores *in vitro* em microsossomos de fígado humano demonstraram que as concentrações plasmáticas terapêuticas do montelucaste não inibem as isoenzimas 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6 do citocromo P450.

Eliminação: a depuração plasmática do montelucaste é de aproximadamente 45mL/min em adultos saudáveis. Após uma dose oral de montelucaste marcado radioativamente, 86% da radioatividade foi recuperada em coletas fecais durante 5 dias e < 0,2% foi recuperada na urina. Considerando-se as estimativas da biodisponibilidade oral do montelucaste, isso indica que o montelucaste e seus metabólitos são excretados quase que exclusivamente pela bile.

Em diversos estudos, a meia-vida plasmática média do montelucaste foi de 2,7 a 5,5 horas em jovens saudáveis. A farmacocinética do montelucaste é quase linear para doses de até 50mg administradas por via oral. Nenhuma diferença na farmacocinética foi notada entre as doses administradas pela manhã ou à noite. Com a administração de 10mg de montelucaste uma vez ao dia, houve pequeno acúmulo do medicamento inalterado no plasma (aproximadamente 14%).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A eficácia oral de **Uniair** para o tratamento das crises agudas de asma não foi estabelecida. Desta forma, **Uniair** não deve ser usado para o tratamento das crises agudas de asma. Os pacientes devem ser aconselhados a ter medicamento de resgate adequado disponível.

Uniair não deve ser usado como monoterapia para o tratamento e controle da broncoconstrição induzida pelo exercício. Pacientes que apresentam exacerbações de asma após o exercício devem continuar a utilizar seu esquema habitual de β -agonistas inalatórios como profilaxia e ter disponível para resgate um β -agonista inalatório de ação rápida.

Pacientes com asma sensíveis ao ácido acetilsalicílico devem continuar a evitar o ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroides durante o tratamento com **Uniair**. Embora **Uniair** seja eficaz na melhora da função das vias aéreas de pacientes com asma e sensibilidade comprovada ao ácido acetilsalicílico, não foi demonstrada a diminuição da broncoconstrição em resposta ao ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroides em pacientes com asma sensíveis ao ácido acetilsalicílico.

Apesar de as doses do corticosteroide inalatório usado concomitantemente poderem ser gradualmente reduzidas sob supervisão médica, **Uniair** não deve substituir abruptamente os corticosteroides inalatórios ou orais.

Foram relatados eventos neuropsiquiátricos em pacientes que receberam montelucaste de sódio (veja REAÇÕES ADVERSAS). Ainda que outros fatores possam contribuir com o surgimento desses eventos, não se sabe se esses são relacionados a **Uniair**. Os médicos devem discutir esses eventos adversos com seus pacientes e/ou responsáveis pelo paciente. Pacientes e/ou responsáveis pelos pacientes devem ser instruídos a notificar seus médicos caso ocorra alguma dessas alterações.

Em raros casos pacientes que recebem medicamentos para o controle da asma, inclusive antagonistas do receptor de leucotrienos, apresentaram uma ou mais das seguintes alterações clínicas ou laboratoriais: eosinofilia, exantema vasculítico, agravamento de sintomas pulmonares, complicações cardíacas e/ou neuropatia, às vezes diagnosticada como síndrome de Churg-Strauss, vasculite eosinofílica sistêmica. Estes casos foram por vezes associados a redução ou retirada da terapia oral de corticosteroide. Embora a relação causal com o antagonismo do receptor de leucotrienos não tenha sido estabelecida, recomenda-se cautela e monitoramento clínico em pacientes que recebem **Uniair**.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina. Os pacientes com fenilcetonúria devem ser informados que os comprimidos mastigáveis de 5mg e de 4mg contêm aspartamo, uma fonte de fenilalanina (3mg de fenilalanina por comprimido mastigável de 5mg e 2,40mg de fenilalanina por comprimido mastigável de 4mg).

Gravidez e Amamentação: categoria B. **Uniair** não foi estudado em gestantes. **Uniair** deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário.

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

Durante a comercialização mundial, raramente foram relatados defeitos congênitos de membros nos filhos de mulheres tratadas com montelucaste de sódio durante a gravidez. A maioria dessas mulheres também estava tomando outros medicamentos para asma durante a gravidez. Não foi estabelecida relação causal entre esses eventos e **Uniair**.

Não se sabe se **Uniair** é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela quando **Uniair** for administrado a nutrízes.

Crianças: o montelucaste de sódio foi estudado em pacientes pediátricos de 6 meses a 14 anos de idade (veja 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). O perfil de segurança e a eficácia em pacientes pediátricos mais jovens do que 6 meses de idade não foram estudados. Os estudos demonstraram que montelucaste de sódio não afeta a velocidade de crescimento dos pacientes pediátricos.

O perfil da concentração plasmática de montelucaste após a administração de um comprimido revestido de 10mg é semelhante em adolescentes com idade a partir de 15 anos e em adultos jovens. O comprimido revestido de 10mg é recomendado para pacientes com idade a partir de 15 anos.

Estudos farmacocinéticos mostram que o perfil plasmático dos grânulos orais de 4mg em pacientes pediátricos de 6 meses a 2 anos de idade, dos comprimidos mastigáveis de 4mg em pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade e dos comprimidos mastigáveis de 5mg em pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade foi similar ao perfil plasmático dos

comprimidos revestidos de 10mg em adultos. O comprimido mastigável de 5mg deve ser usado em pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade e o comprimido mastigável de 4mg, em pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade.

Idosos: em estudos clínicos, não houve diferenças relacionadas à idade no perfil de segurança e eficácia de montelucaste de sódio. O perfil farmacocinético e a biodisponibilidade oral de uma dose oral única de 10mg de montelucaste são semelhantes em idosos e adultos mais jovens. A meia-vida plasmática do montelucaste é levemente mais longa em idosos. Não é necessário ajuste posológico para idosos.

Raça: diferenças farmacocinéticas relacionadas à raça não foram estudadas. Em estudos clínicos, não pareceu haver quaisquer diferenças em efeitos clinicamente importantes.

Insuficiência Hepática: os pacientes com insuficiência hepática leve a moderada e evidência clínica de cirrose apresentaram evidência de redução do metabolismo do montelucaste, o que resultou em aumento de aproximadamente 41% da área média sob a curva (AUC) de concentração plasmática do montelucaste após uma dose única de 10mg. A eliminação do montelucaste é ligeiramente prolongada quando comparada àquela observada em indivíduos saudáveis (meia-vida média de 7,4 horas). Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não há dados clínicos em pacientes com insuficiência hepática grave (escore de Child-Pugh > 9).

Insuficiência Renal: uma vez que o montelucaste e seus metabólitos não são excretados na urina, a farmacocinética do montelucaste não foi avaliada em pacientes com insuficiência renal. Não é recomendado ajuste posológico para esses pacientes.

Dirigir e operar máquinas: não há evidências que o uso de **Uniair** possa afetar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uniair pode ser administrado com outros medicamentos usados rotineiramente para a profilaxia e o tratamento crônico da asma e para o tratamento da rinite alérgica. Em estudos de interações medicamentosas, a dose terapêutica recomendada de montelucaste não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética dos seguintes medicamentos: teofilina, prednisona, prednisolona, contraceptivos orais (etinilestradiol/noretindrona 35µg/1mg), terfenadina, digoxina e varfarina.

Embora não tenham sido realizados outros estudos específicos de interação, montelucaste de sódio foi usado em estudos clínicos concomitantemente a uma ampla variedade de medicamentos comumente prescritos, sem evidência de interações clínicas adversas.

Essas medicações incluíram hormônios tireoidianos, sedativos hipnóticos, agentes anti-inflamatórios não esteroides, benzodiazepínicos e descongestionantes.

A área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) do montelucaste diminuiu aproximadamente 40% em indivíduos para os quais foi administrado fenobarbital concomitantemente. Não é recomendado ajuste posológico para **Uniair**.

Estudos *in vitro* demonstraram que o montelucaste é um inibidor do CYP 2C8. No entanto, os dados do estudo clínico de interação medicamentosa com montelucaste e rosiglitazona (representante do grupo de medicamentos metabolizados principalmente pelo CYP2C8) demonstraram que o montelucaste não inibe o CYP2C8 *in vivo*. Portanto, não se espera que o montelucaste altere o metabolismo de medicamentos metabolizados por essa enzima (por exemplo, paclitaxel, rosiglitazona e repaglinida).

Estudos *in vitro* demonstraram que montelucaste é um substrato do CYP 2C8, 2C9 e 3A4. Dados de estudo clínico de interação medicamentosa com montelucaste e genfibrozila (um inibidor de CYP 2C8 e 2C9) demonstraram que a genfibrozila aumenta a exposição sistêmica do montelucaste em 4,4 vezes. A coadministração de itraconazol, um

potente inibidor do CYP 3A4, com genfibrozila e montelucaste não aumentou mais a exposição sistêmica do montelucaste. O efeito de genfibrozila na exposição sistêmica do montelucaste não é considerado clinicamente significativo com base nos dados clínicos de segurança com doses maiores que a dose de 10mg aprovada para adultos (por exemplo, 200mg/dia em pacientes adultos por 22 semanas e até 900mg/dia em pacientes por aproximadamente uma semana) onde eventos adversos clinicamente importantes não foram observados. Portanto, nenhum ajuste de dosagem de montelucaste é requerido no momento da coadministração com genfibrozila. Baseado em dados in vitro, as interações medicamentosas clinicamente importantes com outros inibidores conhecidos do CYP 2C8 (por exemplo, trimetoprima) não são esperadas. Além disso, a coadministração de montelucaste com itraconazol isolado resultou em aumento não significativo na exposição sistêmica do montelucaste.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Uniair deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 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.

Características físicas e organolépticas:

Uniair 4mg e 5mg apresentam-se na forma de comprimido mastigável circular liso semiabaulado de coloração rosa e odor de cereja.

Uniair 10mg apresenta-se na forma de comprimido revestido circular semiabaulado liso e coloração levemente alaranjado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uniair deve ser administrado uma vez ao dia. Para asma, a dose deve ser administrada à noite. Para rinite alérgica, o horário da administração pode ser adaptado para atender às necessidades do paciente.

Pacientes com ambas asma e rinite alérgica devem tomar diariamente apenas um comprimido à noite.

Adultos a partir de 15 anos de idade com asma e/ou rinite alérgica: a posologia é de 1 comprimido de 10mg diariamente.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade com asma e/ou rinite alérgica: a posologia é de 1 comprimido mastigável de 5mg diariamente.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade com asma e/ou rinite alérgica: a posologia é de 1 comprimido mastigável de 4mg diariamente.

Recomendações Gerais

O efeito terapêutico de **Uniair** nos parâmetros de controle da asma ocorre em um dia. **Uniair** em comprimidos e comprimidos mastigáveis pode ser tomado com ou sem alimentos. Os pacientes devem ser aconselhados a continuar tomando **Uniair** enquanto a asma estiver controlada, bem como durante períodos de agravamento da asma.

Não é necessário ajuste posológico para pacientes pediátricos, idosos, pacientes com insuficiência renal ou insuficiência hepática leve a moderada, ou ainda ajuste com base no sexo do paciente.

O Tratamento com Uniair em Relação a Outros Tratamentos para Asma: **Uniair** pode ser adicionado ao esquema de tratamento já existente.

Redução na Terapia Concomitante:

Tratamentos com Broncodilatadores: **Uniair** pode ser adicionado ao esquema de tratamento dos pacientes sem controle adequado apenas com o uso de broncodilatadores. Quando a resposta clínica for evidente (geralmente após a primeira dose), o tratamento com broncodilatador poderá ser reduzido, conforme tolerado.

Corticosteroides Inalatórios: o tratamento com **Uniair** proporciona benefício clínico adicional aos pacientes tratados com corticosteroides inalatórios. Pode-se reduzir a dose do corticosteroide conforme tolerado. A dose deve ser reduzida gradualmente sob supervisão médica. Em alguns pacientes, a dose de corticosteroides inalatórios pode ser reduzida gradualmente, até a suspensão completa **Uniair** não deve substituir de forma abrupta os corticosteroides inalatórios.

Conduta em caso de dose omitida: se o paciente esquecer uma dose, deve ser reiniciado o esquema habitual de um comprimido uma vez ao dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Uniair tem sido geralmente bem tolerado. As reações adversas, as quais foram usualmente leves, geralmente não requereram descontinuação do tratamento. A incidência global das reações adversas relatadas com montelucaste de sódio foi comparável à do placebo.

Adultos a partir de 15 anos de idade com asma: montelucaste de sódio foi avaliado em estudos clínicos que envolveram aproximadamente 2.600 pacientes adultos com ≥ 15 anos de idade. Em dois estudos com desenhos semelhantes e controlados com placebo durante 12 semanas, as únicas experiências adversas relacionadas à medicação relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo foram dor abdominal e cefaleia. A incidência desses eventos não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Cumulativamente, nos estudos clínicos, 544 pacientes foram tratados com montelucaste de sódio durante 6 meses, no mínimo; 253, durante um ano, e 21 durante dois anos. Com o tratamento prolongado, o perfil de experiências adversas não se alterou significativamente.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade com asma: o montelucaste de sódio foi avaliado em aproximadamente 475 pacientes de 6 a 14 anos de idade. O perfil de segurança em pacientes pediátricos é geralmente similar ao perfil de segurança em adultos e ao do placebo.

Em um estudo clínico controlado com placebo com duração de 8 semanas, a única experiência adversa relacionada à medicação relatada por $> 1\%$ dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo foi cefaleia. A incidência de cefaleia não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Nos estudos que avaliaram a velocidade de crescimento, o perfil de segurança nesses pacientes pediátricos foi consistente com o perfil de segurança anteriormente descrito para montelucaste de sódio.

Cumulativamente, 263 pacientes de 6 a 14 anos de idade foram tratados com montelucaste de sódio durante 3 meses, no mínimo, e 164, durante 6 meses ou mais. O perfil de experiências adversas não se alterou com o tratamento prolongado.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade com asma: o montelucaste de sódio foi avaliado em 573 pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade. Em um estudo clínico controlado com placebo com duração de 12 semanas, a única experiência adversa relacionada à medicação relatada por $> 1\%$ dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo foi sede. A incidência de sede não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Cumulativamente, 426 pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade foram tratados com montelucaste de sódio por pelo menos 3 meses; 230, por 6 meses ou mais, e 63 pacientes por 12 meses ou mais. O perfil de experiências adversas não se alterou com o tratamento prolongado.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 2 anos de idade com asma: o montelucaste de sódio foi avaliado em 175 pacientes pediátricos de 6 meses a 2 anos de idade. Em um estudo clínico controlado com placebo com duração de 6 semanas, as experiências adversas relacionadas à medicação relatadas por > 1% dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo foram: diarreia, hipercinesia, asma, dermatite eczematosa e erupção cutânea. A incidência dessas experiências adversas não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Adultos a partir de 15 anos de idade com rinite alérgica: o montelucaste de sódio foi avaliado em 2.199 pacientes adultos a partir de 15 anos de idade no tratamento de rinite alérgica em estudos clínicos com 2 a 4 semanas de duração. O montelucaste de sódio administrado uma vez ao dia pela manhã ou à noite foi geralmente bem tolerado, com perfil de segurança semelhante ao do placebo. Em sete estudos clínicos, controlados com placebo e com 2 semanas de duração, não houve relatos de experiências adversas relacionadas à medicação em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo. Em um estudo clínico, controlado com placebo e com 4 semanas de duração, o perfil de segurança foi consistente com o observado nos estudos com 2 semanas de duração. Em todos os estudos, a incidência de sonolência foi similar à do placebo.

O montelucaste de sódio foi avaliado em 3.235 pacientes adultos e adolescentes a partir de 15 anos com rinite alérgica em dois estudos clínicos controlados com placebo e com 6 semanas de duração. O montelucaste de sódio administrado uma vez ao dia foi geralmente bem tolerado, com perfil de segurança consistente com o observado nos outros estudos sobre rinite alérgica e semelhante ao do placebo. Nesses dois estudos, não foram relatadas experiências adversas relacionadas à medicação em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes que receberam placebo. A incidência de sonolência foi similar à do placebo.

Pacientes pediátricos de 2 a 14 anos de idade com rinite alérgica: em um estudo clínico controlado com placebo com duração de 2 semanas, montelucaste de sódio foi avaliado em 280 pacientes pediátricos de 2 a 14 anos de idade para o tratamento de rinite alérgica. O montelucaste de sódio administrado uma vez ao dia à noite foi geralmente bem tolerado, com perfil de segurança similar ao do placebo. Nesse estudo, não foram relatadas experiências adversas relacionadas à medicação em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo.

Análises agrupadas de experiências em estudos clínicos: uma análise agrupada de 41 estudos clínicos controlados com placebo (35 estudos com pacientes com idade a partir de 15 anos, 6 estudos com pacientes de 6 a 14 anos de idade) foi realizada usando um método validado de avaliação de tendências suicidas. Entre os 9.929 pacientes que receberam montelucaste de sódio e 7.780 pacientes que receberam placebo nesses estudos, houve um paciente com ideias suicidas no grupo que recebeu montelucaste de sódio. Não houve nenhum suicídio consumado, tentativa de suicídio ou atos preparatórios relacionados a comportamento suicida em ambos os grupos de tratamento.

Foi realizada uma análise agrupada distinta de 46 estudos clínicos controlados com placebo (35 estudos com pacientes com idade a partir de 15 anos, 11 estudos com pacientes de 3 meses a 14 anos de idade) para avaliar experiências adversas relacionadas a comportamentos (EARCs). Entre 1.1673 pacientes que receberam montelucaste de sódio e 8.827 pacientes que receberam placebo nesses estudos, a frequência de pacientes com pelo menos uma EARC foi de 2,73% em pacientes que receberam montelucaste de sódio e 2,27% em pacientes que receberam placebo; a relação de probabilidade foi 1,12% (95% CI [0,93; 1,36]).

Os estudos clínicos incluídos nessas análises agrupadas não foram designados especificamente para examinar tendências suicidas ou EARCs.

Experiências adversas relatadas após a comercialização: as seguintes reações adversas foram relatadas após a comercialização de montelucaste de sódio. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de forma confiável ou estabelecer a relação causal com a exposição ao medicamento.

Infecções e infestações: infecção no trato respiratório superior.

Distúrbios do sangue e sistema linfático: aumento de tendência a sangramento, trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia e, muito raramente, infiltração eosinofílica hepática.

Distúrbios psiquiátricos: agitação, inclusive comportamento agressivo ou hostilidade, ansiedade, depressão, desorientação, distúrbio de atenção, anormalidades no sonho, alucinações, insônia, perda de memória, hiperatividade psicomotora (incluindo irritabilidade, inquietação e tremor), sonambulismo, pensamento e comportamento suicidas, tique.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, sonolência, parestesia/hipoestesia e, muito raramente, convulsão.

Distúrbios cardíacos: palpitações.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: epistaxe, eosinofilia pulmonar.

Distúrbios gastrintestinais: diarreia, dispepsia, náuseas, vômitos.

Distúrbios hepatobiliares: aumento de ALT e AST e, muito raramente, hepatite (incluindo colestática, hepatocelular, e dano hepático de padrão misto).

Distúrbios cutâneos e subcutâneos: angioedema, hematoma, eritema multiforme, eritema nodoso, prurido, erupção cutânea, urticária.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia e mialgia, inclusive câibras musculares.

Distúrbios renais e urinários: enurese em crianças.

Distúrbios gerais e condições relacionadas ao local da administração: astenia/fadiga, edema, febre.

Casos muito raros de aneúrite granulomatosa alérgica (Síndrome de Churg-Strauss) foram relatados durante o tratamento com montelucaste de pacientes com asma.

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 existem informações específicas disponíveis sobre o tratamento da superdose com **Uniair**. Em estudos sobre asma crônica, montelucaste de sódio foi administrado em doses de até 200mg/dia para pacientes adultos durante 22 semanas e, em estudos de curta duração, em doses de até 900mg/dia por aproximadamente 1 semana, sem que tenham ocorrido experiências adversas clinicamente importantes.

Houve relatos de superdose aguda após a comercialização e nos estudos clínicos com montelucaste de sódio, que incluem relatos em adultos e crianças, com doses de até 1.000mg. Os achados clínicos e laboratoriais foram coerentes com o perfil de segurança em pacientes adultos e pediátricos. Não houve experiências adversas na maioria dos relatos de superdose. Os eventos adversos que ocorreram mais frequentemente foram coerentes com o perfil de segurança de montelucaste de sódio e incluíram dor abdominal, sonolência, sede, cefaleia, vômitos e hiperatividade psicomotora.

Não se sabe se o montelucaste é dialisável por hemodiálise ou diálise peritoneal.

013654

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 1.5423.0223

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 19/05/2016.



V.02_11/2016

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
05/10/2016	2359382/16-2	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	05/10/2016	2359382/16-2	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	05/10/2016	Versão Inicial	VPS	4MG COM MAST CT BL AL/AL X 30 5MG COMP MAST CT BL AL/AL X 30 10MG COM REV CT BL AL/AL X 30
11/11/2016	2481031/16-2	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/11/2016	2481031/16-2	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/11/2016	Faixa de restrição 9. Reações adversas	VPS	4MG COM MAST CT BL AL/AL X 30 5MG COMP MAST CT BL AL/AL X 30 10MG COM REV CT BL AL/AL X 30
16/11/2016	----	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula Adequação a Intercambialidade	---	----	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula Adequação a Intercambialidade	---	Adequação a Intercambialidade RDC 58/2014	VPS	4MG COM MAST CT BL AL/AL X 30 5MG COMP MAST CT BL AL/AL X 30

013656

[Handwritten signature]

V.02_11/2016

10MG COM REV CT BL AL/AL X 30										
-------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

[Handwritten signatures and initials]

013657



586

NIOXIL

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

Comprimido

10mg e 20mg



V.01_07/2016

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

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

Nioxil

nifedipino

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimido de 10mg ou 20mg: Embalagens contendo 450 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém de 10mg contém:

nifedipino.....10mg

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio.

Cada comprimido contém de 20 mg contém:

nifedipino.....20mg

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, corante óxido de ferro vermelho, povidona e álcool etílico.

1. INDICAÇÕES

Nioxil é indicado para o tratamento de:

- Hipertensão arterial.
- Doença arterial coronária. Angina do peito crônica estável (angina de esforço).

O nifedipino 10mg é destinado, sobretudo para o tratamento de doenças cardiovasculares mais leves, e em geral aos pacientes que, à margem da gravidade de sua doença, respondem de forma particularmente intensa ao nifedipino. Além disso, o nifedipino 10mg permite iniciar o tratamento de forma gradual e um acurado ajuste na posologia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Coronariopatia

Observações em 3.668 pacientes de 23 estudos clínicos com duração de tratamento de 14 dias até mais de 3 anos e doses diárias de 10 – 60mg mostraram eficácia do medicamento em 77% dos casos, em média. Outros estudos em 7.400 pacientes com angina de peito estável apresentaram sucesso terapêutico em 80% dos casos.

De forma correspondente, demonstrou-se eficácia bastante satisfatória do nifedipino nos casos de espasmo coronário em 439 pacientes com angina de Prinzmetal (angina variante), com 87% de êxito. O tratamento durou de 30 dias até mais de 5 anos; a dose diária preferida foi de 30 – 40mg; em casos isolados chegou-se a 80 e até um máximo de 120mg. No caso da angina de peito instável, o êxito terapêutico foi de 76% e na angina de peito com infarto agudo do miocárdio, de 70%.



V.01_07/2016



Hipertensão

Em vários estudos clínicos com duração entre uma semana e 14 meses adotaram-se na maioria dos casos doses diárias de 30 até 60mg. A ação terapêutica manifestou-se claramente após aproximadamente uma semana de tratamento e permaneceu inalterada durante todo o período de observação. Globalmente comprovou-se uma queda de pressão sistólica entre 25 e 48mmHg e de pressão diastólica entre 12 e 33mmHg dependendo da pressão arterial inicial e da dose administrada.

Em um estudo randomizado duplo-cego avaliou-se a ação anti-hipertensiva do nifedipino em comparação com placebo em 16 pacientes. O tratamento durou 4 semanas em cada grupo e os resultados constam na tabela abaixo.

	Pressão Arterial (posição deitada)	Placebo	Nifedipino
mmHg	sistólica	141 ± 9	122 ± 5 p < 0,05
	diastólica	95 ± 4	80 ± 3 p < 0,0025
batimentos/min.	frequência cardíaca	75 ± 3	73 ± 4

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O nifedipino é um antagonista do cálcio do tipo 1,4-diidropiridina. Os antagonistas do cálcio reduzem o influxo transmembrana de íons de cálcio para o interior da célula através do canal lento de cálcio. O nifedipino age particularmente nas células do miocárdio e nas células da musculatura lisa das artérias coronárias e vasos arteriais periféricos.

No coração, o nifedipino dilata as artérias coronárias, especialmente os vasos de grande calibre, mesmo no segmento da parede livre de áreas parcialmente estenosadas. Além disso, o nifedipino reduz o tônus da musculatura lisa vascular nas artérias coronárias e evita vasoespasmos. O resultado final é o aumento do fluxo sanguíneo pós-estenótico e aumento da oferta de oxigênio. Paralelamente a isso, o nifedipino reduz a necessidade de oxigênio com a redução da resistência periférica (pós-carga). Com uso prolongado, o nifedipino também pode prevenir o desenvolvimento de novas lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias.

O nifedipino reduz o tônus da musculatura lisa das arteríolas, diminuindo desta forma a resistência periférica aumentada e, conseqüentemente, a pressão arterial. No início do tratamento com nifedipino, pode haver aumento reflexo transitório da frequência cardíaca e, portanto, no débito cardíaco. No entanto, este aumento não é suficiente para compensar a vasodilatação. O nifedipino aumenta também a excreção de sódio e água, tanto no tratamento de curto prazo como no prolongado. O efeito de redução da pressão arterial do nifedipino é particularmente pronunciado em pacientes hipertensos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O nifedipino é absorvido rapidamente e quase completamente após administração oral. A disponibilidade sistêmica de nifedipino administrado oralmente é de 45 – 56%, devido ao efeito de primeira passagem. Atingem-se as concentrações séricas e plasmáticas máximas em 1,5 a 4,2h com nifedipino 20mg. A administração com alimentos retarda, mas não reduz a absorção.

Distribuição

Cerca de 95% do nifedipino estão ligados às proteínas plasmáticas (albumina). A meia-vida de distribuição após administração intravenosa foi determinada como 5 a 6 minutos.

Metabolismo/Biotransformação

Após administração oral, o nifedipino é metabolizado na parede intestinal e no fígado, sobretudo por meio de processos oxidativos. Esses metabólitos não apresentam atividade farmacodinâmica.

O nifedipino é excretado na forma de metabólitos, predominantemente por via renal, cerca de 5 – 15% são excretados por via biliar, nas fezes. Na urina recuperam-se somente traços da substância intacta (menos de 0,1%).

Eliminação/Excreção

A meia-vida terminal de eliminação de nifedipino é de 6 a 11 horas, devido à absorção retardada. Não há relatos de acúmulo da substância após tratamento prolongado com as doses habituais. Não se detectaram alterações substanciais nos pacientes com disfunção renal em comparação com voluntários sadios.

Em um estudo comparando a farmacocinética do nifedipino de pacientes com disfunção hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B) com pacientes com função hepática normal, a depuração de nifedipino oral foi reduzida, 48% (Child-Pugh A) e 72% (Child-Pugh B), em média. Como resultado a ASC e $C_{\text{máx}}$ de nifedipino aumentaram em média 93% e 64% (Child-Pugh A) e 253% e 171% (Child-Pugh B), respectivamente, em comparação com pacientes com função hepática normal. A farmacocinética do nifedipino não foi investigada em pacientes com insuficiência hepática grave (veja item “Advertências e Precauções”).

Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos baseados nos estudos convencionais de toxicidade de doses únicas e múltiplas, de genotoxicidade e de potencial carcinogênico não revelam nenhum dano especial a humanos.

Toxicidade reprodutiva

Foi demonstrado que o nifedipino causa efeitos teratogênicos em ratos, camundongos e coelhos, incluindo deformidades digitais, malformações das extremidades, fendas palatinas, fendas esternais e malformações das costelas.

As deformidades digitais e as malformações das extremidades são provavelmente resultado do comprometimento do fluxo sanguíneo uterino, mas também se observou entre os animais que haviam recebido nifedipino somente após o término do período organogênico.

A administração de nifedipino foi associada a diversos efeitos embriotóxicos, placentotóxicos e fetotóxicos, incluindo atrofia fetal (ratos, camundongos e coelhos), placentas pequenas e vilosidades coriônicas pouco desenvolvidas (macacos), mortes embrionárias e fetais (ratos, camundongos e coelhos) e prolongamento da gestação/diminuição da sobrevivência neonatal (ratos; não se avaliou outra espécie). Todas as doses associadas a efeitos teratogênicos, embriotóxicos ou fetotóxicos em animais produziram toxicidade materna e eram muitas vezes superiores à dose máxima recomendada aos humanos (veja item “Advertências e Precauções”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nioxil não deve ser utilizado em casos de choque cardiovascular e hipersensibilidade conhecida ao nifedipino ou a qualquer dos excipientes. O nifedipino é contraindicado na gravidez antes da 20ª semana de gestação e durante a amamentação (veja item “Advertências e Precauções”). O nifedipino não deve ser usado em associação com a rifampicina, pois, devido à indução enzimática, o nifedipino pode não atingir níveis plasmáticos eficazes (veja item “Interações medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com níveis de pressão arterial muito baixos (hipotensão grave com pressão sistólica inferior a 90mmHg), insuficiência cardíaca manifesta ou com estenose aórtica grave necessitam atenção especial.

Não há dados de estudos adequadamente controlados sobre a segurança e eficácia deste medicamento em mulheres grávidas (veja itens “Gravidez” e “Lactação”).

Constatou-se nos estudos em animais uma série de efeitos tóxicos para o embrião, a placenta e o feto (veja item “Características farmacológicas subitem Dados pré-clínicos de segurança”) após administração do medicamento durante e após o período organogenético.

De acordo as evidências clínicas disponíveis, não se identificou risco pré-natal específico, embora haja relatos de aumento de asfixia perinatal e partos por cesárea, assim como de prematuridade e retardo do crescimento intrauterino. Não está claro se estes relatos são devidos à hipertensão subjacente, ao seu tratamento ou a um efeito específico do medicamento.

As informações disponíveis são inadequadas para descartar efeitos adversos do medicamento ao feto e ao recém-nascido. Por isso, todo uso após a 20ª semana de gestação exige uma avaliação individual muito cuidadosa do risco-benefício e somente deve ser considerado se nenhuma das outras opções de tratamento for indicadas ou se tiverem sido ineficazes.

Deve-se monitorar cuidadosamente a pressão arterial, inclusive ao se administrar o nifedipino com sulfato de magnésio por via intravenosa, pela possibilidade de uma queda excessiva da pressão arterial, que poderá ser prejudicial à mãe e ao feto.

Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave e pode ser necessário reduzir a dose. A farmacocinética do nifedipino não foi investigada em pacientes com disfunção hepática grave (veja item “Posologia e modo de usar” e “Propriedades farmacocinéticas”). Portanto, o nifedipino deve ser utilizado com cautela em pacientes com disfunção hepática grave.

O nifedipino é metabolizado pelo sistema citocromo P450 3A4. Os fármacos que inibem ou induzem esse sistema enzimático podem modificar a primeira passagem ou a depuração de nifedipino (veja item “Interações medicamentosas”).

Os fármacos que inibem o sistema citocromo P450 3A4 e que, portanto, podem aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino são, por exemplo:

- antibióticos macrolídeos (p.ex. eritromicina),
- inibidores da protease anti-HIV (p.ex. ritonavir),
- antimicóticos azólicos (p.ex. cetoconazol),
- antidepressivos nefazodona e fluoxetina,
- quinupristina/dalfopristina,
- ácido valproico,
- cimetidina.

Durante a coadministração com algum desses fármacos deve-se monitorar a pressão arterial e, se necessário, considerar a redução da dose de nifedipino.

Como este medicamento contém lactose em sua formulação, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Para verificar o uso em Populações Especiais vide item “Posologia e Modo de usar”.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Reações ao medicamento, que variam em intensidade de indivíduo para indivíduo, podem reduzir a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Isso pode ocorrer, sobretudo no início do tratamento, na mudança de medicação ou quando houver ingestão concomitante de álcool.

Gravidez

O nifedipino é contraindicado antes da 20ª semana de gravidez (veja item “Contraindicações”). Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Estudos em animais foram associados a efeitos embriotóxicos, fetotóxicos e teratogênicos (veja item “Características farmacológicas” subitem “Dados pré-clínicos de segurança”).

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

Fertilização *in vitro*

Em casos isolados de fertilização *in vitro*, antagonistas do cálcio como o nifedipino foram associados a alterações bioquímicas reversíveis do núcleo do espermatozoide, que podem resultar em disfunção espermática. Nos homens que, repetidamente, não têm sucesso em fertilização *in vitro*, e quando não forem encontradas outras causas que justifiquem o insucesso, antagonistas do cálcio como o nifedipino devem ser considerados uma possível causa.

Lactação

O nifedipino é eliminado no leite materno. Como não há experiência dos potenciais efeitos sobre o lactente, a amamentação deverá ser suspensa se o tratamento com o nifedipino se tornar necessário.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que alteram o nifedipino

O nifedipino é metabolizado por meio do sistema citocromo P450 3A4, localizado tanto na mucosa intestinal quanto no fígado. Fármacos conhecidos por inibir ou induzir esse sistema enzimático podem, portanto, alterar o efeito de primeira passagem (após a administração oral) ou a depuração do nifedipino (veja item “Advertências e Precauções”).

Deve-se considerar a extensão e a duração das interações quando se administrar nifedipino junto com os seguintes fármacos:

• rifampicina

A rifampicina induz acentuadamente o sistema citocromo P450 3A4. Quando administrado simultaneamente com rifampicina, a biodisponibilidade do nifedipino nitidamente reduzida e, portanto, sua eficácia diminui. O uso de nifedipino em associação com a rifampicina é, portanto, contraindicado (veja item “Contraindicações”).

Na coadministração de alguns dos seguintes inibidores leves a moderados do sistema citocromo P450 3A4 deve-se monitorar a pressão arterial e, se necessário, considerar a redução da dose de nifedipino (veja item “Posologia e Modo de usar”)

• Antibióticos macrolídeos (p. ex. eritromicina)

Não foram conduzidos estudos de interação entre o nifedipino e os antibióticos macrolídeos. Sabe-se que alguns antibióticos macrolídeos inibem o metabolismo de outros fármacos mediados pelo citocromo P450 3A4. Portanto não se pode excluir a possibilidade de aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino ao se associar ambos os fármacos (veja item “Advertências e Precauções”).

Apesar da semelhança estrutural com o grupo dos antibióticos macrolídeos, a azitromicina não inibe o CYP 3A4.

• Inibidores da protease anti-HIV (p. ex. ritonavir)

Ainda não há estudo clínico sobre a possível interação farmacológica entre o nifedipino e alguns inibidores da protease anti-HIV. Sabe-se que os fármacos deste grupo inibem o sistema citocromo P450 3A4. Além disso, comprovou-se que esses fármacos inibem *in vitro* o metabolismo do nifedipino, mediado por P450 3A4. Se forem administrados junto com nifedipino, não se pode excluir um aumento substancial das concentrações plasmáticas do nifedipino devido à redução do metabolismo de primeira passagem e à redução na eliminação (veja item “Advertências e Precauções”).

• Antimicóticos azólicos (p. ex. cetoconazol)

Ainda não há estudos formais de interação sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e alguns antimicóticos azólicos. Sabe-se que esse grupo de fármacos inibe o sistema citocromo P450 3A4. Se administrados por via oral junto com nifedipino, não se pode excluir um aumento substancial na biodisponibilidade sistêmica deste último, por diminuição do metabolismo de primeira passagem (veja item “Advertências e Precauções”).

- **fluoxetina**

Ainda não há estudos clínicos sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e fluoxetina. Sabe-se que a fluoxetina inibe *in vitro* o metabolismo de nifedipino mediado pelo citocromo P450 3A4. Portanto, não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino na coadministração de ambos os fármacos (veja item “Advertências e Precauções”).

- **nefazodona**

Ainda não há estudos clínicos sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e nefazodona. Sabe-se que a nefazodona inibe o metabolismo de outros fármacos mediado pelo citocromo P450 3A4. Portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino na coadministração de ambos os fármacos (veja item “Advertências e Precauções”).

- **quinupristina/dalfopristina**

A administração simultânea de quinupristina/dalfopristina e nifedipino pode aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino (veja item “Advertências e Precauções”).

- **ácido valproico**

Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e ácido valproico. Uma vez que o ácido valproico demonstrou aumentar, por inibição enzimática, as concentrações plasmáticas de um bloqueador de canal de cálcio de estrutura semelhante, o nimodipino; portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino e, em consequência, de sua eficácia (veja item “Advertências e Precauções”).

- **cimetidina**

A cimetidina inibe o citocromo P450 3A4, elevando as concentrações plasmáticas de nifedipino, e pode potencializar seu efeito anti-hipertensivo (veja item “Advertências e Precauções”).

Outros estudos:

- **cisaprida**

A administração simultânea de cisaprida e nifedipino pode aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino.

- **Fármacos antiepilépticos indutores do sistema citocromo P450 3A4, como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital**

A fenitoína induz o sistema citocromo P450 3A4. A coadministração com fenitoína diminui a biodisponibilidade de nifedipino e reduz sua eficácia. Ao administrar simultaneamente ambos os fármacos, deve-se monitorar a resposta clínica ao nifedipino e, se necessário, considerar o aumento de sua dose. Se a dose de nifedipino for aumentada durante a coadministração de ambos os fármacos, deve-se considerar a redução da dose ao se suspender o tratamento com a fenitoína.

Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e carbamazepina ou fenobarbital. Esses dois últimos reduzem por indução enzimática as concentrações plasmáticas de um bloqueador de canal de cálcio de estrutura similar, o nimodipino, portanto, não se pode descartar uma redução nas concentrações plasmáticas de nifedipino e, em consequência, de sua eficácia.

Efeitos de nifedipino sobre outros fármacos:

- **Fármacos anti-hipertensivos**

O nifedipino pode acentuar o efeito redutor da pressão arterial de outros anti-hipertensivos administrados concomitantemente, como:

- diuréticos,
- betabloqueadores,
- inibidores da ECA,
- antagonistas do receptor de angiotensina II (AT-1),
- outros antagonistas de cálcio,
- agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos,
- inibidores da PDE5,
- alfa-metildopa.

Ao se administrar nifedipino simultaneamente com betabloqueadores, o paciente deverá ser monitorado cuidadosamente, pois em casos isolados observou-se um agravamento da insuficiência cardíaca.

• digoxina

A administração simultânea de nifedipino e digoxina pode reduzir a depuração desta última e aumentar suas concentrações plasmáticas. Portanto, deve-se monitorar com cautela os sintomas de intoxicação por digoxina e, se necessário, diminuir a dose do glicosídeo, levando-se em consideração a concentração plasmática da digoxina.

• quinidina

Ao se administrar simultaneamente nifedipino e quinidina, as concentrações plasmáticas desta diminuem. Quando se suspende o nifedipino, observa-se em alguns pacientes um aumento significativo das concentrações plasmáticas de quinidina. Por esse motivo, sempre que se adicionar ou suspender o nifedipino, recomenda-se monitorar as concentrações plasmáticas de quinidina e, se necessário, ajustar sua dose. Alguns autores relataram um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino após a coadministração de ambos os medicamentos, enquanto outros não observaram nenhuma modificação na farmacocinética de nifedipino.

Portanto, deve-se monitorar cuidadosamente a pressão arterial ao adicionar quinidina ao tratamento com nifedipino. Se necessário, deve-se reduzir a dose de nifedipino.

• tacrolimo

Sabe-se que o tacrolimo é metabolizado por meio do sistema citocromo P450 3A4.

Os dados recém-publicados indicam que às vezes é necessário reduzir a dose de tacrolimo quando é administrado junto com nifedipino. Ao coadministrar ambos os fármacos, deve-se monitorar as concentrações plasmáticas de tacrolimo e, se necessário, considerar a redução de sua dose.

• Interações fármaco-alimentos

O suco de toronja (grapefruit): inibe o citocromo P450 3A4. A ingestão concomitante de suco de toronja e nifedipino resulta em concentrações plasmáticas elevadas e prolonga a ação do nifedipino devido à redução no metabolismo de primeira passagem ou redução da depuração. Como consequência, o efeito hipotensor pode aumentar. Após a ingestão regular de suco de toronja, esse efeito pode permanecer por até três dias após a última ingestão. Portanto, deve-se evitar a ingestão de toronja/suco de toronja durante o tratamento com nifedipino (veja item "Posologia e Modo de usar").

• Outras Formas de Interação

O nifedipino pode causar um falso aumento dos valores de ácido vanililmandélico urinário determinados espectrofotometricamente. Contudo, as determinações feitas por HPLC não são afetadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Nioxil deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Os comprimidos só deverão ser retirados da embalagem imediatamente antes da sua administração.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua 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:

Nioxil 10mg apresenta-se como comprimido circular plano, com vinco e coloração amarela.

Nioxil 20mg apresenta-se como comprimido circular plano, com vinco e coloração alaranjada.

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 comprimido de **Nioxil** deve ser deglutido inteiro via oral, com um pouco de líquido, independentemente das refeições. Evitar suco de toronja (ou grapefruit) (veja item “Interações fármaco-alimentos”).

Sempre que possível, o tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade da doença e a resposta do paciente.

Dependendo do quadro clínico em cada caso, a dose deve ser introduzida gradualmente.

O nifedipino 10mg é particularmente adequado para titulação da dose, sobretudo para pacientes hipertensos com doença cerebrovascular grave e para pacientes que, por seu baixo peso corpóreo ou por múltiplas terapias com fármacos anti-hipertensivos, sejam mais propensos a apresentar reação adversa ao nifedipino. Além disso, pacientes com reações adversas decorrentes do tratamento com nifedipino, que demandem ajuste de dose, devem ser estabilizados individualmente com **Nioxil 10mg**.

Salvo prescrição médica em contrário, recomendam-se a adultos as seguintes doses:

1. Doença arterial coronária:

Angina do peito crônica estável (angina de esforço)

1 comprimido de **Nioxil 10mg**, 2 x por dia (2 x 10mg/dia)

1 comprimido de **Nioxil 20mg**, 2 x por dia (2 x 20mg/dia)

Caso necessário, a dose pode ser aumentada até o máximo de 60mg por dia.

Se não houver resultado terapêutico adequado após 14 dias de tratamento com **Nioxil** deve ser instituída terapia apropriada.

2. Hipertensão:

1 comprimido de **Nioxil 10mg**, 2 x por dia (2 x 10mg/dia)

1 comprimido de **Nioxil 20mg**, 2 x por dia (2 x 20mg/dia)

O intervalo recomendado entre as administrações de **Nioxil** é de 12h e não deve ser inferior a 4h.

Na coadministração com inibidores ou indutores de CYP 3A4 pode caber a recomendação de adaptar a dose de nifedipino ou de não usá-lo (veja item “Interações medicamentosas”).

Duração do tratamento

O médico determinará a duração do tratamento.

Em decorrência de sua pronunciada ação anti-isquêmica e anti-hipertensiva, **Nioxil** deve ser retirado gradualmente, particularmente quando forem empregadas doses mais elevadas.

Informações adicionais para populações especiais

- Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de nifedipino não foram estabelecidas em crianças abaixo de 18 anos.

- Pacientes geriátricos

A farmacocinética de nifedipino é alterada em pacientes idosos. Assim, é necessária uma menor dose de manutenção quando comparado a pacientes mais jovens.

- Pacientes com disfunção hepática

Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave, e pode ser necessário reduzir a dose. A farmacocinética do nifedipino não foi investigada em pacientes com disfunção hepática grave (veja item “Advertências e Precauções” e “Propriedades farmacocinéticas”).

- Pacientes com disfunção renal

Com base em dados farmacocinéticos não há necessidade de ajuste de doses em pacientes com disfunção renal (veja item “Propriedades farmacocinéticas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Seguem as reações adversas ao fármaco, relatadas nos estudos clínicos de nifedipino controlados por placebo, classificadas por categoria de frequência de CIOMS III (base de dados de pesquisa clínica: nifedipino n = 2.661; placebo n = 1.486; dados de 22/02/2006 e estudo ACTION: nifedipino n = 3.825; placebo n = 3.840).

As reações adversas “comuns” foram observadas com frequência inferior a 3%, com exceção de edema (9,9%) e cefaleia (3,9%).

As frequências das reações adversas relatadas com nifedipino estão resumidas na tabela a seguir. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências foram definidas como: comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). As reações adversas identificadas somente durante as avaliações pós-comercialização em andamento, e para as quais frequência não pode ser estimada, estão listadas como “desconhecida”.

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	Reação comum	Reação incomum	Reação rara	Reação com frequência desconhecida
Distúrbio no sistema sanguíneo e linfático				Agranulocitose Leucopenia
Distúrbios do sistema Imunológico		Reação alérgica Edema alérgico / angioedema (incluindo edema de laringe*)	Prurido Urticária Exantema	Reação Anafilática / anafilactoide
Distúrbios psiquiátricos		Reações de ansiedade Distúrbios do sono		
Distúrbios de metabolismo e nutricionais				Hiperglicemia
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Vertigem Enxaqueca Tontura Tremor	Parestesia / disestesia	Hipoestasia Sonolência
Distúrbios oculares		Alterações visuais		Dor nos olhos
Distúrbios cardíacos		Taquicardia Palpitações		Dor no peito (Angina <i>pectoris</i>)

Distúrbios vasculares	Edema Vasodilatação	Hipotensão Síncope		
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos		Epistaxe Congestão nasal		Dispneia
Distúrbios gastrintestinais	Constipação	Dor abdominal e gastrintestinal Náusea Dispepsia Flatulência Secura bucal	Hiperplasia gengival	Vômito Doença do refluxo gastroesofágico
Distúrbios hepatobiliares		Aumento transitório de enzimas hepáticas		Icterícia
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Eritema		Necrólise epidérmica tóxica Reação alérgica por fotossensibilidade Púrpura palpável
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Cãibras musculares Edema articular		Artralgia Mialgia
Distúrbios renais e urinários		Poliúria Disúria		
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas		Disfunção erétil		
Distúrbios gerais e no local da administração	Sensação de mal-estar	Dor inespecífica Calafrios		

* pode resultar em complicação potencialmente fatal.

Nos pacientes em diálise, com hipertensão maligna e hipovolemia, pode ocorrer queda significativa da pressão arterial decorrente da vasodilatação.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os seguintes sintomas são observados nos casos de intoxicação grave por nifedipino: alterações da consciência até coma, hipotensão, taquicardia, bradicardia ou arritmias, hiperglicemia, acidose metabólica, hipóxia e choque cardiogênico com edema pulmonar. No tratamento, a eliminação da droga e o restabelecimento das condições cardiovasculares são prioritários.

No caso de ingestão oral, indica-se lavagem gástrica com ou sem irrigação do intestino delgado.

Particularmente nos casos de intoxicação a eliminação deve ser a mais completa possível, incluindo o intestino delgado, para impedir a absorção subsequente da substância ativa. A hemodiálise não é aplicável, uma vez que o nifedipino não é

013668

[Handwritten signature]

dialisável; contudo, a plasmaférese é aconselhável (alta ligação às proteínas plasmáticas e volume de distribuição relativamente baixo).

Alterações da frequência cardíaca (bradicardia) podem ser tratadas sintomaticamente com beta-simpatomiméticos e, nos casos em que tais arritmias envolvam risco para a vida, é aconselhável o uso temporário de marca-passo.

A hipotensão resultante do choque cardiogênico e da vasodilatação arterial pode ser tratada com cálcio (10ml a 20ml de solução de gluconato de cálcio a 10%, i.v., administrado lentamente e repetido, se necessário). Como resultado, os níveis séricos de cálcio podem atingir os limites superiores da faixa normal ou mesmo mostrarem-se ligeiramente elevados. Se a elevação da pressão sanguínea com a administração de cálcio for insuficiente, podem ser administrados vasoconstritores simpatomiméticos (dopamina ou noradrenalina). As doses dessas fármacos são determinadas pelo efeito obtido.

A reposição de volume ou de líquidos deve ser feita com cuidado em razão do risco de sobrecarga cardíaca.

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 1.5423.0028

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 28/04/2016.



[Handwritten signature]

V.01_07/2016

[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
04/09/2014	0752953/14-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	04/09/2014	0752953/14-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	04/09/2014	Versão Inicial	VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 450 (EMB HOSP) 20 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 450 (EMB HOSP)
27/07/2016	--	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	--	--	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	--	3.Características farmacológicas 5.Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar	VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 450 (EMB HOSP) 20 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 450 (EMB HOSP)



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



013670
[Handwritten signature]

588

nimesulida

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

COMPRIMIDO

100 MG

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

nimesulida

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 100 mg: embalagens contendo 10, 12 ou 600 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

nimesulida..... 100 mg
Excipientes*q.s.p.:..... 1 comprimido

*celulose microcristalina, lactose, amidoglicolato de sódio, docusato de sódio, hiprolose, estearato de magnésio e povidona.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de uma variedade de condições que requeiram atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo duplo-cego comparativo avaliou a eficácia e a tolerabilidade da nimesulida comparativamente ao naproxeno em pacientes com dor pós-cirúrgica oral. Foram avaliados 64 pacientes, 32 em cada grupo de tratamento, que receberam nimesulida um comprimido (100 mg) a cada 12 horas, ou naproxeno um comprimido (250 mg) a cada 12 horas. A intensidade da dor foi avaliada após a administração de um dos medicamentos em ½, 1, 2, 3 e 4 horas, no segundo e terceiro dia de tratamento. A tolerabilidade de ambos os fármacos foi excelente e ambos também promoveram acentuada regressão da dor, sendo que no grupo da nimesulida houve regressão mais rápida da dor já dentro da primeira hora de tratamento.

O estudo investigou os efeitos analgésicos da nimesulida e do celecoxibe em pacientes com osteoartrite de joelho. 44 pacientes foram incluídos e randomizados para o grupo de nimesulida (100 mg duas vezes ao dia) ou celecoxibe (200 mg uma vez ao dia) por 2 semanas, 20 dos quais apresentavam derrame articular. A intensidade da dor foi avaliada e em pacientes com derrame articular, algumas substâncias do líquido sinovial foram analisadas. Os efeitos da nimesulida foram mais marcantes que do celecoxibe, com evidência de início mais rápido de ação analgésica. A nimesulida reduziu significativamente as concentrações de substância P e interleucina-6 no líquido sinovial. O celecoxibe não mudou estas concentrações e significativamente reduziu os níveis de interleucina-6 apenas no dia 14. Ambas as drogas foram bem toleradas. O estudo forneceu evidência que a nimesulida é um agente efetivo para o tratamento sintomático da osteoartrite.

Dois estudos em animais foram realizados com administração intra-peritoneal de nimesulida, diclofenaco, celecoxibe e rofecoxibe para tratar dor inflamatória. No primeiro estudo, a nimesulida inibiu o desenvolvimento de hiperalgisia térmica da pata induzida pela injeção de formalina na cauda, enquanto o diclofenaco ou celecoxibe parcialmente reduziram a hiperalgisia, e o rofecoxibe não foi efetivo. No segundo estudo, a nimesulida e o diclofenaco foram significativamente mais efetivos que o celecoxibe e rofecoxibe na redução de hiperalgisia mecânica da pata. A atividade anti-hiperálgica destas drogas foram também investigadas em pacientes com artrite reumatóide. Após uma dose única oral, todas as drogas reduziram a hiperalgisia inflamatória. No entanto, somente a nimesulida foi efetiva 15 minutos após o tratamento. Adicionalmente, a nimesulida (100 mg) foi significativamente mais efetiva que o rofecoxibe (25 mg). A nimesulida parece ser particularmente efetiva e de ação rápida contra a dor inflamatória. Foram incluídos 60 pacientes em um estudo randomizado simples-cego para comparar a eficácia e tolerabilidade de nimesulida comprimido 200 mg/dia e flurbiprofeno 300 mg/dia por 7 dias, no tratamento de inflamação aguda não-infecciosa do trato respiratório superior. Ambas as drogas mostraram a mesma eficácia em reduzir a congestão da mucosa, vermelhidão local, febre e dor de garganta. O tratamento com nimesulida deu origem a um menor número de eventos adversos, e menos severos, do que o tratamento com flurbiprofeno.

A nimesulida modifica o estado doloroso da contração uterina para contrações cíclicas indolores em pacientes com dismenorréia. Com uma única dose oral de 100 mg, a nimesulida é distribuída nos tecidos genitais femininos (fundo e cérvix uterinos e ovários). Duas doses orais de 100 mg de nimesulida administradas em mulheres com dismenorréia em um estudo duplo-cego controlado por placebo, *cross-over*, reduziu os níveis de prostaglandina F2 α no sangue menstrual.

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e tolerabilidade, no tratamento de afecções traumáticas do aparelho locomotor, de três anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): nimesulida, o primeiro AINE inibidor seletivo da enzima ciclooxigenase - 2 (COX-2) disponível, e dois agentes clássicos não seletivos, diclofenaco e aceclofenaco. Em três visitas clínicas e após sete dias de tratamento em que randomicamente 19 pacientes receberam nimesulida 100mg 2x/dia, 19 receberam aceclofenaco 100mg 2x/dia e 21 receberam diclofenaco 50mg 3x/dia, a eficácia foi avaliada clinicamente segundo a intensidade dos sinais e sintomas e pela avaliação global do pesquisador ao final do estudo, e a tolerabilidade pela ocorrência ou não de eventos adversos bem como pela avaliação global ao término do estudo. Quanto à eficácia, o resultado obtido pelo grupo tratado com nimesulida foi significativamente melhor considerando-se os parâmetros dor à movimentação, limitação de movimentos, sensibilidade local e intensidade da dor. Também quanto à tolerabilidade, tanto o índice de ocorrência de reações adversas como a avaliação final global foram significativamente melhores para o grupo nimesulida. A seletividade de nimesulida sobre a COX-2 contribui para sua eficácia, assim como reflete seu perfil de segurança, ao contrário do aceclofenaco e diclofenaco, que não têm esse grau de seletividade sobre a COX-2. Portanto, nimesulida pode ser considerado um antiinflamatório e analgésico de primeira escolha no tratamento de afecções traumáticas do aparelho locomotor.

Foram incluídos 67 pacientes em um estudo duplo-cego, randomizado, *cross-over*, de síndrome de dismenorréia primária, em uma sequência alternada de nimesulida versus placebo. As drogas foram dadas por 3 ciclos menstruais subsequentes com uma duração média de 6,5 dias



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



aproximadamente em cada ciclo. 55 pacientes completaram o tratamento. A nimesulida provou atividade e mais efetividade que o placebo na prevenção e/ou alívio do padrão sintomático. A tolerabilidade se mostrou satisfatória uma vez que somente duas pacientes reclamaram de epigastralgia leve.

Em um estudo duplo-cego, paralelo de 4 dias com 51 pacientes, os efeitos anti-inflamatórios, antiexudativos e antipiréticos da nimesulida foram comparados com placebo em pacientes com inflamação aguda do trato respiratório superior. Os pacientes que receberam nimesulida mostraram melhora nos sinais e sintomas avaliados: inchaço tonsilar, rouquidão, dor de garganta, dor de cabeça e artralgia. Uma diferença estatisticamente significativa entre a nimesulida e o placebo foi evidente para todos os parâmetros. Não houve efeitos adversos associados com a nimesulida.

Em inúmeros estudos comparativos, a nimesulida mostrou ser mais efetiva que o piroxicam (em osteoartrite), paracetamol (em inflamação do trato respiratório superior), benzidamina ou naproxeno (em doença otorrinolaringológica), fenilprenazona (em laringotraqueítes/bronquite, inflamação do trato respiratório e doença otorrinolaringológica), serrapeptase (em dor pós-operatória ou dental, trauma e flebite), cetoprofeno (em dor pós-operatória) e ácido mefenâmico (em dismenorréia). Adicionalmente a eficácia de nimesulida tem sido comparável com a da aspirina, com ou sem vitamina C, e ácido mefenâmico (em infecção do trato respiratório), ibuprofeno (em doença de tecido mole), naproxeno (em inflamação do trato respiratório, dismenorréia e estados de dor pós-operatória), suprofeno e paracetamol (em estados de dor pós-operatória), benzidamina (em inflamação do trato genitourinário) e dipirona, paracetamol ou diclofenaco (em febre).

Uma comparação duplo-cega, multicêntrica de nimesulida e diclofenaco em 122 pacientes com ombro agudo e uma meta-análise de vários estudos com nimesulida foram conduzidos. No final do dia 14 do estudo, a nimesulida foi pelo menos tão efetiva quanto o diclofenaco. A tolerabilidade global foi julgada pelos investigadores como boa/muito boa em 96,8% do grupo de nimesulida em comparação com 72,9% do grupo diclofenaco. O julgamento dos pacientes foi de 96,8 e 78% respectivamente. Ambas as diferenças foram estatisticamente significativas. A meta-análise demonstrou que a nimesulida administrada por 2 semanas é de longe mais eficaz que o placebo no tratamento da osteoartrite, e é pelo menos comparável a outros AINEs. A razão risco-benefício para nimesulida foi melhor em todos os estudos uma vez que 100 mg de nimesulida 2 vezes ao dia foi como igual ao placebo na questão de segurança e tolerabilidade, especialmente considerando eventos adversos gastrintestinais.

Referências bibliográficas:

- Arbex, ST et al. Avaliação comparativa do nimesulide versus naproxeno no tratamento da dor pós-cirurgia oral. *Rev Bras Odontol*; 49(1): 15-8, 1992.
- Bianchi M, et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. *Int J Clin Pract*, 61 (8): 1270-7, 2007
- Bianchi M, Brogini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide: Studies in rats and humans. *Int J Clin Pract Suppl*; (128): 11-9, 2002
- Cadeddu L. et al. Comparison of nimesulide and flurbiprofen in the treatment of non-infectious acute inflammation of the upper respiratory tract. *J Int Med Res*; 16(6): 466-73, 1988
- Pulkkinen M. Nimesulide in Dysmenorrhoea. *Drugs* 46 (Suppl. 1): 129-133, 1993.
- Marczyk LR. Estudo randomizado do nimesulide, aceclofenaco e diclofenaco no tratamento de afecções traumáticas do aparelho locomotor. *Acta ortop. bras*; 5(3): 103-9, 1997
- Moggian G et al. A new pharmacologic treatment of primary dysmenorrhea. *Clin. Ter.* 117(6): 481-492, 1986.
- Nouri ME. Nimesulide for treatment of acute inflammation of the upper respiratory tract. *Clin Ther*; 6(2): 142-50, 1984
- Ward A et al. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs* 36 (6): 732-53, 1988.
- Wober W. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide. *Rheumatology (Oxford)*; 38 Suppl 1: 33-8, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

A nimesulida (4'-nitro-2'-fenoximetanosulfonilida) é um fármaco anti-inflamatório não-esteróide (AINE) que pertence à classe das sulfonilidas com efeitos anti-inflamatório, antipirético e analgésico.

A nimesulida possui atividade anti-inflamatória mais potente do que o ácido acetilsalicílico, a fenilbutazona e a indometacina; possui atividade antipirética tão eficaz quanto a do diclofenaco e da dipirona, e potencialmente superior à do acetaminofeno.

A nimesulida possui modo de ação único e sua atividade anti-inflamatória envolve vários mecanismos. A nimesulida é um inibidor seletivo da enzima da síntese de prostaglandina, a ciclooxigenase. *In vitro* e *in vivo* a nimesulida preferencialmente inibe a enzima COX-2, a qual é liberada durante a inflamação, com mínima atividade sobre a COX-1, a qual atua na manutenção da mucosa gástrica.

Além disso, foi demonstrado que a nimesulida possui muitas outras propriedades bioquímicas que provavelmente são responsáveis pelas suas propriedades clínicas. Estas incluem: inibição da fosfodiesterase tipo IV, redução da formação do ânion superóxido (O₂), "scavenging" do ácido hipoclorídrico, inibição de proteinases (elastase, colagenase), prevenção da inativação do inibidor da alfa-1-protease, inibição da liberação de histamina dos basófilos e mastócitos humanos e inibição da atividade da histamina.

Dados pré-clínicos:

Os dados pré-clínicos revelam que não há riscos especiais para humanos baseados nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose múltipla, genotoxicidade e potencial carcinogênico.

Em estudos de toxicidade de dose múltipla, a nimesulida mostrou toxicidade gastrointestinal, renal e hepática.

Em ratos, não foram encontrados sinais de potencial teratogênico ou embriotóxico com a nimesulida em estudos de embriotoxicidade com doses não-tóxicas maternas. Em coelhos, leve aumento da perda pós-implantação e leve aumento da incidência de dilatação do ventrículo cerebral e malformações esqueléticas foram observadas com níveis de dose marginalmente tóxicos em fêmeas. Entretanto, nenhuma relação dose-resposta entre o fármaco e tipos individuais de malformações foi observada.

Foram relatados poucos casos clínicos de superdosagem intencional sem sinais de intoxicações.

Propriedades Farmacocinéticas:

A nimesulida é bem absorvida quando administrada via oral. Após uma única dose de 100mg de nimesulida, administrada a voluntários adultos saudáveis, um pico de concentração plasmática de 3 a 4 mg/l é alcançado em adultos após 2 a 3 horas. AUC=20 - 35 mg /L.h.

Um pico de concentração plasmática de 2,86 a 6,5 mg/L é alcançado após 1,22 a 2,75 horas. AUC= 14,65 a 54,09 mg/l.h.

Nenhuma diferença estatística significante tem sido encontrada entre estes números e aqueles vistos após a administração de 100mg duas vezes ao dia por 7 dias. Mais de 97,5% se ligam às proteínas plasmáticas.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Os parâmetros farmacocinéticos descritos para crianças podem ser comparados com aqueles encontrados após a administração oral de nimesulida 100mg para adultos. Em crianças, os valores de C_{max} ($3,46 \text{ mg/l} \pm 1,46$) e t_{max} ($1,93 \text{ h} \pm 0,83$) foram similares aos valores correspondentes observados após a administração oral de 100 mg dose única em adultos sadios $C_{max}=2,86$ a $6,50 \text{ mg/l}$; $t_{max}=1,22$ a $2,75 \text{ h}$ e a AUC ($18,43 \text{ mg/l.h}$), estava dentro da faixa de valores reportados para adultos ($14,65$ a $54,09 \text{ mg/l.h}$) ao passo que o clearance plasmático total sistêmico foi maior ($138,50 \text{ mL/h/kg}$ em crianças, $31,02$ a $106,16 \text{ mL/h/kg}$). O volume de distribuição também foi ligeiramente superior em crianças ($0,41 \text{ l/kg}$) do que em adultos ($0,18$ a $0,39 \text{ l/kg}$). Valores maiores de CL/F (clearance do fármaco) e Vd/F (volume de distribuição do fármaco) em crianças podem ser causados por um valor maior de fu de nimesulida, como resultado da menor concentração plasmática de albumina em crianças do que em adultos. A meia-vida terminal ($t_{1/2\beta}$) de nimesulida foi de 2,36 horas em crianças e 1,80 a 4,73 horas em adultos.

A nimesulida é metabolizada no fígado e o seu metabólito principal, a hidroxinimesulida, também é farmacologicamente ativo. O intervalo para aparecimento deste metabólito na circulação é curto (cerca de 0,8 horas) mas a sua constante de formação não é alta e é consideravelmente menor que a constante de absorção da nimesulida. A hidroxinimesulida é o único metabólito encontrado no plasma, apresentando-se quase que completamente conjugado. A $T_{1/2}$ é de 3,2 a 6 horas.

O grau de biotransformação da nimesulida em seu metabólito principal, isto é, o derivado parahidroxi (M1), o qual também é farmacologicamente ativo, em crianças é similar ao de adultos. Para M1, a C_{max} ($1,34 \text{ mg/l}$) e AUC ($11,60 \text{ mg/l.h}$) em crianças foram dentro da faixa observada em adultos ($C_{max} 0,96$ a $1,57 \text{ mg/l}$; AUC $10,90$ a $17,96 \text{ mg/l.h}$). A meia-vida terminal ($t_{1/2\beta}$) de M1 foi 4,18 horas em crianças e 2,89 a 8,71 horas em adultos.

A nimesulida é excretada principalmente na urina (aproximadamente 50% da dose administrada). Apenas 1 a 3% é excretado como composto inalterado. A hidroxinimesulida é encontrada apenas como um derivado glicuronato. Cerca de 29% da dose é excretada nas fezes após o metabolismo. Menos que 0,1% é excretado como composto inalterado. A hidroxinimesulida é encontrada apenas como um derivado glicuronato. De 17,9% a 36,2% da dose é excretada nas fezes após o metabolismo.

O perfil cinético da nimesulida não teve alteração em idosos após doses agudas e repetidas.

Na insuficiência renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 80 mL/min), os níveis de pico plasmáticos de nimesulida e seu principal metabólito não são maiores que dos voluntários sadios. A administração repetida não causou acúmulo. A nimesulida é contraindicada para pacientes com insuficiência hepática devido ao risco de acumulação.

O tempo médio estimado para início da ação terapêutica após a administração de nimesulida é de 15 minutos para alívio da dor. A resposta inicial para a febre acontece cerca de 1 a 2 horas após o uso do medicamento e dura aproximadamente 6 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que tenham alergia à nimesulida ou a qualquer outro componente do medicamento; histórico de reações de hipersensibilidade (exemplo: broncoespasmo, rinite, urticária e angioedema) ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios não-esteroidais; histórico de reações hepáticas ao produto; pacientes com úlcera péptica em fase ativa, ulcerações recorrentes ou com hemorragia no trato gastrointestinal; pacientes com distúrbios de coagulação graves; pacientes com insuficiência cardíaca grave; pacientes com insuficiência renal e/ou hepática.

Este medicamento é contra indicado para menores de 12 anos.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As drogas anti-inflamatórias não-esteroidais podem mascarar a febre relacionada a uma infecção bacteriana subjacente.

O tratamento deve ser revisto a intervalos regulares e descontinuado se nenhum benefício for observado.

Durante a terapia com nimesulida, os pacientes devem ser advertidos para se abster de outros analgésicos. O uso concomitante de outros anti-inflamatórios não-esteroidais durante a terapia com nimesulida não é recomendado.

A administração concomitante com drogas hepatotóxicas conhecidas e abuso de álcool, devem ser evitados durante o tratamento com nimesulida, uma vez que podem aumentar o risco de reações hepáticas.

Populações especiais

Uso em pacientes com distúrbios hepáticos

Raramente nimesulida tem sido associado com reações hepáticas sérias, incluindo casos fatais muito raros. Pacientes que apresentaram sintomas compatíveis com dano hepático durante o tratamento com nimesulida (por exemplo, anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal, fadiga, urina escura ou icterícia) devem ser cuidadosamente monitorados.

Pacientes que apresentaram testes de função hepática anormais devem descontinuar o tratamento. Estes pacientes não devem reiniciar o tratamento com a nimesulida. Reações adversas hepáticas relacionadas à droga foram relatadas após períodos de tratamento inferiores a um mês. Dano hepático, reversível na maioria dos casos, foi verificado após curta exposição ao medicamento.

Uso em pacientes com distúrbios de coagulação

Como AINEs podem interferir na agregação plaquetária, estes devem ser utilizados com cautela em pacientes com diátese hemorrágica, hemorragia intracraniana e alterações da coagulação, como por exemplo, hemofilia e predisposição a sangramento. Contudo, nimesulida não é um substituto do ácido acetilsalicílico para profilaxia cardiovascular.

Uso em pacientes com distúrbios gastrointestinais

Em raras situações, nas quais ulcerações ou sangramentos gastrointestinais ocorrem em pacientes tratados com nimesulida, o medicamento deve ser suspenso. Assim como com outros AINEs, sangramento gastrointestinal ou ulceração/perfuração podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrointestinais. Caso ocorra sangramento gastrointestinal ou ulceração, o tratamento deverá ser descontinuado.

A nimesulida deverá ser utilizada com precaução em pacientes com distúrbios gastrointestinais, incluindo histórico de úlcera péptica, de hemorragia gastrointestinal, colite ulcerativa ou doença de Crohn.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou cardíaca

Em pacientes com insuficiência renal ou cardíaca, cuidado é requerido, pois o uso de AINEs pode resultar em deterioração da função renal. A avaliação da função renal deve ser feita antes do início da terapia e depois regularmente. No caso de deterioração, o tratamento deve ser descontinuado.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Como os outros anti-inflamatórios não-esteroidais, a nimesulida deve ser usada com cuidado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, prejuízo da função renal ou depleção do volume extracelular, que são altamente suscetíveis a uma redução no fluxo sanguíneo renal. Por ser a eliminação do fármaco predominantemente renal, o produto deve ser administrado com cuidado em pacientes com prejuízo da função hepática ou renal.

Em pacientes com clearance de creatinina de 30-80 ml/min, não há necessidade de ajuste de dose. Em caso de disfunção renal grave o medicamento é contraindicado.

Uso em idosos

Pacientes idosos são particularmente sensíveis às reações adversas dos AINEs, incluindo hemorragia e perfuração gastrointestinal, dano das funções renal, cardíaca e hepática. Pacientes com mais de 65 anos podem ser tratados com a menor dose efetiva, 100 mg duas vezes ao dia. Não existem estudos que avaliem comparativamente a farmacocinética da nimesulida em idosos e indivíduos jovens.

O uso prolongado de AINEs em idosos não é recomendado. Se a terapia prolongada for necessária os pacientes devem ser regularmente monitorados. Só febre, isoladamente, não é indicação para uso de nimesulida.

Uso em crianças e adolescentes

A nimesulida não deve ser utilizada por crianças menores de 12 anos.

Com relação ao uso da nimesulida em crianças, foram relatadas algumas reações graves, incluindo raros casos compatíveis com Síndrome de Reye. Adolescentes não devem ser tratados com medicamentos que contenham nimesulida caso estejam presentes sintomas de infecção viral, pois a nimesulida pode estar associada com a Síndrome de Reye em alguns pacientes.

Uso em pacientes com distúrbios oculares

Em pacientes com história de perturbações oculares devido a outros AINEs, o tratamento deve ser suspenso e realizado exames oftalmológicos caso ocorram distúrbios visuais durante o uso da nimesulida.

Uso em pacientes com asma

Pacientes com asma toleram bem a nimesulida, mas a possibilidade de precipitação de broncoespasmo não pode ser inteiramente excluída.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Nimesulida tem pouco ou nenhum efeito sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Gravidez e lactação:

Não há nenhum dado adequado de uso do medicamento em mulheres grávidas. Dessa forma, o risco potencial em humanos é desconhecido, portanto, para a prescrição de nimesulida deve ser avaliado os benefícios previstos para a mãe, contra os possíveis riscos para o embrião ou feto.

O uso de nimesulida não é recomendado em mulheres tentando engravidar. Em mulheres que têm dificuldades para engravidar ou que estão sob investigação de infertilidade, a retirada do medicamento deve ser considerada.

Não está estabelecido se a nimesulida é excretada no leite humano. Nimesulida é contraindicado durante a amamentação.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nimesulida não deve ser administrado concomitantemente com drogas potencialmente hepatotóxicas. Deve-se ter cuidado com pacientes que apresentem anormalidades hepáticas, particularmente se houver intenção de administrar nimesulida em combinação com outras drogas potencialmente hepatotóxicas.

Durante o tratamento com nimesulida, os pacientes devem evitar usar outros anti-inflamatórios não esteroidais, pois há risco de somação de efeitos, incluindo efeitos adversos.

Medicamento-medicamento:

Gravidade: Maior

Efeito da interação: É necessário cautela se nimesulida for utilizado antes ou após 24 horas de tratamento com metotrexato, pois, o nível sérico do metotrexato pode aumentar, aumentando sua toxicidade, risco de leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, ulceração de mucosa.

Medicamento: metotrexato.

Efeito da interação: Toxicidade pelo pemetrexede, risco mielossupressão, nefrotoxicidade e toxicidade gastrointestinal.

Medicamento: pemetrexede.

Efeito da interação: Aumento do risco de sangramento.

Medicamentos: apixabana ardeparina, acebutalol, certoparina, citalopram, clopidogrel, clovoxamina, dalteparina, danaparoide, desirudina, duloxetina, enoxaparina, eptifabatida, escitalopram, femoxetina, flesinoxan, fluoxetina, ginko biloba, heparina, levomilnacipram, milnacipram, nadroprarina, nefazodona, parnaparina, paroxetina, pentosano polissulfato de sódio, pentoxifilina, prasugrel, proteína C, reviparina, rivaroxabana, ticlopidina, tinzaparina, venlafaxina, vilazodona, vortioxetina, zimeldina,

Efeito da interação: Aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Medicamento: Abciximab, argatrobana, bivalirudina, cilostazol, dipiridamol, fondaparinux, lepirudina, tirofiban.

Efeito da interação: Aumento do risco de nefrotoxicidade da ciclosporina.

Medicamentos: ciclosporina.

Efeito da interação: Lesões gastrointestinais severas.

Medicamentos: beta glucanas.

Efeito da interação: Aumento do risco de ocorrência de eventos gastrointestinais (ex: hemorragia intestinal, anorexia, náuseas, diarreia).

Medicamentos: gossipol.

Efeito da interação: Potencialização dos efeitos dos anti-inflamatórios (ex: aumento do risco de sangramento, alterações renais e alterações gástricas).

Medicamentos: extrato de Feverfew.

Efeito da interação: Aumento da exposição ao pralatrexato.

Medicamentos: pralatrexato.

Efeito da interação: Falência renal aguda.

Medicamentos: tacrolimus.

Gravidade: Moderada.



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



Efeito da interação: Devido aos efeitos nas prostaglandinas renais, os inibidores da prostaglandina sintetase, como nimesulida, devem aumentar a nefrotoxicidade das ciclosporinas.

Medicamento: ciclosporina.

Efeito da interação: A nimesulida pode diminuir os efeitos diuréticos e anti-hipertensivos.

Medicamento: furosemida, azosemida, bemetizida, bendroflumetiazida, benzotiazida, bumetanida, butiazida, clorotiazida, clortalidona, clopamida, ciclopentiazida, ácido etacrínico, hidrocortotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, meticlotiazida, metolazona, piretanida, politiazida, torsemida, triclormetiazida, xipamida.

Efeito da interação: Diminuição do efeito anti-hipertensivo.

Medicamentos: acebutalol, alacepril, alprenolol, anlodipina, arotinolol, atenolol, azilsartana, bufenolol, benazepril, bepridil, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bupranolol, candersartana cilexetil, captopril, carteolol, carvedilol, celiprolol, cilazapril, delapril, dilevalol, enaprilato, enalapril, esmolol, fosinopril, imidapril, labetalol, landiolol, levobunolol, lisinopril, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moexipril, nadolol, nebivolol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pentopril, perindopril, pindolol, propranolol, quinapril, ramipril, sotalol, espirapril, talinolol, temocapril, tertatolol, timolol, trandolapril, zofenopril.

Efeito da interação: Aumento do risco de hipoglicemia.

Medicamentos: acetohexamida, clorpropamida, glicazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, gliburida, nateglinida, tolazamida, tolbutamida.

Efeito da interação: Diminuição do efeito diurético, risco de hipercalemia ou possível nefrotoxicidade.

Medicamentos: amilorida, canrenoato, espironolactona, triamtereno.

Efeito da interação: Diminuição do efeito anti-hipertensivo e aumento de risco de lesão renal.

Medicamentos: irbesartana, losartana, olmesartana medoxomil, tasosartana, telmisartana, valsartana.

Efeito da interação: Aumento do risco de sangramento.

Medicamentos: acenocumarol, anisindiona, desvenlafaxina, dicumarol, fenindiona, fenprocumona, varfarina.

Efeito da interação: Aumento do risco de sangramento gastrointestinal e diminuição de efeito anti-hipertensivo.

Medicamento: diltiazem, felodipina, flunarizina, gallopamil, isradipina, lacidipina, lidoflazina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, pranidipina, verapamil.

Efeito da interação: Aumento do risco de convulsão.

Medicamentos: levofloxacino, norfloxacino, ofloxacino,

Efeito da interação: Toxicidade por lítio (fraqueza, tremor, sede excessiva, confusão).

Medicamentos: lítio

Efeito da interação: Diminuição do efeito do L-metilfolato

Medicamentos: L-metilfolato

Medicamento-alimento

A ingestão de alimentos não interfere na absorção e biodisponibilidade da droga. O efeito dos alimentos na absorção da nimesulida é mínimo.

Recomenda-se tomar nimesulida após as refeições. Não se aconselha a ingestão de alimentos que provoquem irritação gástrica (tais como abacaxi, laranja, limão, café e etc.) durante o tratamento com nimesulida.

Medicamento-substância química

Não se aconselha a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Interações Medicamento exame – laboratorial

Gravidade: Menor

Teste de sangue oculto nas fezes

Efeito da interação: resultado falso positivo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Nimesulida comprimido 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 amarelo a levemente amarelado, homogêneo na cor, circular, bicôncavo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Aconselha-se administrar nimesulida comprimidos após as refeições. Recomenda-se que nimesulida, assim como todos os anti-inflamatórios não-esteroidais, seja utilizado na sua menor dose efetiva possível e pelo menor período de tempo adequado ao tratamento planejado.

Uso para adultos e crianças acima de 12 anos:

A dose mais recomendada corresponde a 50 - 100 mg, ou seja, meio a um comprimido que deve ser ingerido via oral junto a meio copo de água duas vezes ao dia. Nos casos excepcionais, pode-se alcançar até 200 mg duas vezes ao dia, que devem ser tomados pelo tempo mais breve possível.

Populações especiais

Uso em pacientes com insuficiência renal

Tem sido demonstrado que a nimesulida tem o mesmo perfil cinético em voluntários saudáveis e em pacientes com insuficiência renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 80 mL/min). Nestes pacientes não há necessidade de ajuste de dose. Em casos de insuficiência renal grave o medicamento é contraindicado.

Uso em pacientes com insuficiência hepática:

O uso de nimesulida é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática.

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



Modelo de Bula PROFISSIONAL



A segurança e eficácia de nimesulida somente é garantida na administração por via oral. Os riscos de uso por via de administração não-recomendada são: a não-obtenção do efeito desejado e ocorrência de reações desagradáveis.
Dosagem máxima diária limitada a 4 comprimidos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos podem ser reduzidos utilizando-se a menor dose eficaz durante o menor período possível. Pacientes tratados com anti-inflamatórios não-esteroidais durante longo período de tempo devem ficar sob supervisão médica regular para monitoramento dos efeitos adversos.

Reação muito comum (> 1/10): diarreia, náusea e vômito.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): prurido, rash e sudorese aumentada; constipação, flatulência e gastrite; tonturas e vertigens; hipertensão; edema.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): eritema e dermatite; ansiedade, nervosismo e pesadelo; visão borrada; hemorragia, flutuação da pressão sanguínea e flogachos; disúria, hematúria e retenção urinária; anemia e eosinofilia; hipersensibilidade; hipercalemia; mal-estar e astenia.

Reação muito rara (< 1/10.000): urticária, edema angioneurótico, edema facial, eritema multiforme e casos isolados de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica; dor abdominal, dispepsia, estomatite, melena, úlceras pépticas e perfuração ou hemorragia gastrointestinal que podem ser graves; cefaléia, sonolência e casos isolados de encefalopatia (síndrome de Reye); outros distúrbios visuais e vertigem; falência renal, oligúria e nefrite intersticial; casos isolados de púrpura, pancitopenia e trombocitopenia; anafilaxia; casos isolados de hipotermia.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequências conhecidas: Hepatobiliar: alterações dos parâmetros hepáticos (transaminases), geralmente transitórias e reversíveis; casos isolados de hepatite aguda, falência hepática fulminante (algumas fatalidades foram relatadas), icterícia e colestase.

Respiratórios: casos isolados de reações anafiláticas como dispnéia, asma e broncoespasmo, principalmente em pacientes com histórico de alergia ao ácido acetilsalicílico e a outros AINEs.

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

Poucos casos de superdose intencional foram relatados e sem sinais de intoxicação.

Os sintomas após superdoses agudas com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são usualmente limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito, dor epigástrica, alteração visual e tontura, que são geralmente reversíveis com tratamento de suporte. Sangramento gastrointestinal pode ocorrer. Hipertensão arterial, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma podem ocorrer, mas são eventos raros. Reações anafilactóides foram relatadas com ingestão terapêutica de AINEs e podem ocorrer após uma superdose.

Os pacientes devem ter tratamento sintomático (lavagem gástrica, investigação e restauração do balanço hidroeletrólítico) e de suporte após superdose com AINEs. Não há antídotos específicos. Não há informação disponível em relação à remoção da nimesulida por hemodiálise, mas baseado no seu elevado grau de ligação com proteínas plasmáticas (mais de 97,5%), a diálise não é provavelmente útil na superdose. A emese e/ou carvão ativado (60 a 100 g em adultos) e/ou catártico osmótico podem ser indicados em pacientes observados no período de 4 horas da ingestão com sintomas ou após uma superdose maior. Diurese forçada, alcalinização da urina, hemodiálise ou hemoperfusão não podem ser úteis devido à elevada ligação com proteínas. As funções renais e hepáticas devem ser monitoradas.

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.4381.0177

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 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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Handwritten signatures and initials.

Handwritten signature.

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	
01/12/15	---	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?	VP/VPS	. 100 MG COM CT BLAL PLAS TRANS X 10 . 100 MG COM CT BLAL PLAS TRANS X 12 . 100 MG COM CT BLAL PLAS TRANS X 600 (EMB HOSP)	

013677

(10)

JA

AS

AS

AS

Handwritten signature

Modelo de Bula
PROFISSIONAL



							<ul style="list-style-type: none"> . 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 		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

Handwritten signatures and initials

013679

[Handwritten signature]



Modelo de Bula
PROFISSIONAL



[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

6006

DERMAEX – ÓLEO CICATRIZANTE COM AGE

O presente Relatório Técnico apresenta os fundamentos necessários para o Registro do produto DERMAEX – óleo cicatrizante. Estas características estarão descritas no relatório a seguir.

1.1. DESCRIÇÃO DETALHADA DO PRODUTO MÉDICO, INCLUINDO OS FUNDAMENTOS DE SEU FUNCIONAMENTO E SUA AÇÃO, SEU CONTEÚDO OU COMPOSIÇÃO, QUANDO APLICÁVEL, ASSIM COMO RELAÇÃO DOS ACESSÓRIOS DESTINADOS A INTEGRAR O PRODUTO.

O DERMAEX é um óleo composto de ácidos graxos essenciais (AGE), ácido láurico, lecitina de soja, óleo de cabaíba, vitamina A (palmitato de retinila) e vitamina E (acetato de tocoferol) tem a função de hidratar e manter o equilíbrio da pele. Quando a pele se encontra ressecada há mais chances de que se abra uma lesão. Os ácidos graxos essenciais, a saber: ácido oléico, ácido linoléico e ácido linolênico, são um tipo de gordura especial, que não podem ser fabricadas pelo nosso corpo e que estão presentes em alguns alimentos, tais como: amêndoas, nozes, peixes e óleos vegetais. Estes ácidos graxos essenciais, a lecitina de soja, óleo de cabaíba e as vitaminas A e E tem a propriedade de acelerar a cicatrização de feridas, quando usados em aplicação tópica. Esta associação (AGE + óleo de cabaíba + lecitina de soja + vit. A e E) tem a capacidade de auxiliar na cicatrização, principalmente pela hidratação da lesão, pois o AGE proporciona maior nutrição e oxigenação da ferida e por criar uma camada graxa forma uma película impermeável a água e permeável a gases, protegendo a lesão contra a invasão de microorganismos, agressões físicas e químicas e cria um ambiente (umidade e temperatura) ideal para a angiogênese e quimiotaxia responsáveis pela cicatrização. Nenhum dos componentes deste óleo causam alergias, pois, todos são ingeridos na dieta diariamente. O ácido linoléico é importante no transporte de gorduras, na manutenção da função e integridade das membranas celulares. A lecitina de soja protege, hidrata e auxilia a restauração da pele. A vitamina A favorece a integridade da pele e sua cicatrização, enquanto a vitamina E é antioxidante, protegendo a membrana celular dos radicais livres.

O AGE é indicado tanto na proteção da pele íntegra quanto no tratamento das úlceras de pressão e de membros inferiores; mantêm o meio úmido e acelera o processo de granulação. A substituição do curativo é recomendada de 12 a 24 horas e o uso deve

M

J

E

S

ser suspenso se ocorrer hipergranulação ou hipersensibilidade; pode ser associado a diversos tipos de coberturas.

Modelos e suas características específicas

Seus parâmetros padrões são:

Organolépticos:

Aspecto	Óleo
Cor	Amarelo
Odor	Característico
Sabor	Não se aplica

Físico-químicos:

pH	6,00 a 7,00
Viscosidade	58,0 a 60,0 cP
Densidade	0,896 a 0,902 g/cm ³

Características de acondicionamento:

Este produto será acondicionado apenas por embalagem primária, com as seguintes características:

- Frasco de plástico leitoso (polietileno);
- Cor branca;
- Tampa branca com bico aplicador;
- Embalagem secundária de cartolina.

Matéria-prima da tampa branca com bico aplicador: Polietileno com adição de corante (Master Bach) Atóxico na cor branca. (ver anexo II)

Embalagem Secundária: Papel Couche 300g.

Características do rótulo:

O frasco de plástico leitoso (embalagem primária) será silkado.

Método de codificação

Quando publicado o registro do produto, os lotes serão fabricados seguindo o mesmo critério do lote piloto. Os lotes serão seqüenciais por produção, onde os primeiros números indicam o ano de fabricação e os últimos indicam a seqüência dos lotes. Como dito anteriormente, as ordens de produção serão arquivadas compondo o Registro Histórico do Produto.

Classificação

O produto DERMAEX óleo cicatrizante é classificado como classe III, regra 4 de acordo com a Resolução RDC 185/2001.

Matéria-prima

Matéria Prima	Porcentagem (%)
Óleo de Girassol	30
Óleo de copaíba	0,5
BHT - Butil Hidroxi Tolueno	0,4
Ácido Láurico	0,5
Triglicérides do AC. Caprico caprílico.	4,5
Vitamina E	0,1
Vitamina A	0,05
Lecitina de Soja	1
Oleo de soja	62,95

As especificações das matérias primas utilizadas na fabricação do produto encontram-se no Anexo I deste Relatório Técnico.

Ácido láurico: Origem Vegetal (Palmera A9912) (ver anexo III)

Triglicérides do ácido cáprico/caprílico: Origem Vegetal (Polymol 812) (ver anexo IV)

1.2. INDICAÇÃO, FINALIDADE OU USO A QUE SE DESTINA O PRODUTO MÉDICO, SEGUNDO INDICADO PELO FABRICANTE.

- Aplicação em pele íntegra, para prevenção de úlcera por pressão;
- Feridas agudas e crônicas, com ou sem infecção, de qualquer etiologia;
- Feridas com perda de tecido superficial e parcial;



- Dermatites peri-lesões;
- Queimaduras de primeiro e segundo grau;
- Dermatite amoniacal;
- Dermatites peri-gastrostomias, traqueostomias e drenos.

1.3. PRECAUÇÕES, RESTRIÇÕES, ADVERTÊNCIAS, CUIDADOS ESPECIAIS E ESCLARECIMENTOS SOBRE O USO DO PRODUTO MÉDICO, ASSIM COMO SEU ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE.

Precauções/Advertências: Utilizar técnica limpa ou asséptica para execução do procedimento (a escolha deve ser feita pelo profissional de acordo com características da lesão e do paciente). Evite contato com os olhos, caso aconteça enxague-nos com água abundante. Em caso de irritação suspenda o uso. Mantenha fora do alcance de crianças. Para o uso durante a gravidez, consulte um médico. Este produto não deve ser utilizado com exposição ao sol. Conservar em local seco, fresco ao abrigo da luz. Não utilizar o produto se a embalagem estiver violada. Não utilizar este produto caso o paciente apresente sensibilidade a um de seus componentes. O uso deve ser suspenso se ocorrer hipergranulação ou hipersensibilidade. Produto para uso externo, não deve ser ingerido. Não utilizar no bico do seio enquanto estiver amamentando.

Condições de Armazenamento, conservação e/ou manipulação: Conservar em temperatura ambiente.

Modo de uso

Abrir a embalagem cortando a ponta do bico aplicador.

1. Para prevenir úlceras de pressão (escaras) - Passar na pele limpa 3 a 4 vezes ao dia, principalmente nas áreas mais fáceis de aparecer as feridas – ombros (lado e atrás), região do sacro e cóccix, nas costas, lateral externa da coxa, calcanhar, joelhos (frente e laterais).
2. Para tratar úlceras de pressão (escaras), úlceras diabéticas, úlceras de perna, feridas cirúrgicas abertas e outras lesões de pele crônicas e agudas.
 - a) Lavar a ferida com soro fisiológico ou água corrente, sem esfregar;
 - b) Secar somente em volta da lesão, nunca esfregar o meio da ferida para não destruir o tecido novo que seu corpo já está formando;



c) Aplicar DERMAEX na ferida, cobrir com uma gaze e embeber esta gaze com mais óleo. Aplicar gazes em cima daquela úmida e fechar com adesivo (micropore ou esparadrapo) ou atadura.

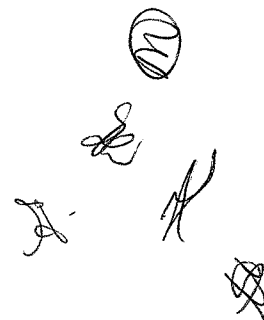
Importante - Faça o curativo 1 ou no máximo 2 vezes por dia. A troca freqüente do curativo reduz a temperatura no local da ferida retardando o processo de cicatrização. Se você ainda tem dúvidas, procure um profissional capacitado (médico ou enfermeira) que possa lhe dar maiores informações sobre o tratamento. A substituição do curativo é recomendada de 12 a 24 horas.

O DERMAEX pode ser removido com água morna e sabão neutro.

1.4. FORMAS DE APRESENTAÇÃO DO PRODUTO MÉDICO.

Apresentações

- Frasco de 10 mL;
- Frasco de 15 mL
- Frasco de 20 mL;
- Frasco de 25 mL;
- Frasco de 30 mL;
- Frasco de 50 mL;
- Frasco de 100 mL;
- Frasco de 120 mL;
- Frasco de 150 mL;
- Frasco de 200 mL;
- Frasco de 250 mL;
- Frasco de 300 mL;
- Frasco de 500 mL;
- Frasco de 750 mL;
- Frasco de 1000 mL;
- Frasco de 2.000 mL;
- Frasco de 4.000 mL.





1.5. DIAGRAMA DE FLUXO CONTENDO AS ETAPAS DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO MÉDICO COM UMA DESCRIÇÃO RESUMIDA DE CADA ETAPA DO PROCESSO, ATÉ A OBTENÇÃO DO PRODUTO ACABADO.

Ver anexo VII

1.6. DESCRIÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO PRODUTO MÉDICO, EM CONFORMIDADE COM A REGULAMENTAÇÃO DA ANVISA QUE DISPÕE SOBRE OS REQUISITOS ESSENCIAIS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DE PRODUTOS MÉDICOS. NO CASO DESTA DESCRIÇÃO NÃO COMPROVAR A EFICÁCIA E SEGURANÇA DO PRODUTO, A ANVISA SOLICITARÁ PESQUISA.

O uso de produtos a base de ácidos graxos essenciais (AGE) no tratamento de feridas é largamente difundido no Brasil.

O produto Dermaex é similar a outros que existem no mercado e estão devidamente regularizados por esta Agência, a saber:

1. Age Derm – registro Anvisa nº 80225200008
2. Dersani Original - registro Anvisa nº 80219190002
3. Pielsana Oil - registro Anvisa nº 80175820001
4. Curatec AGE - registro Anvisa nº 80246910001
5. Linóleo Prime - registro Anvisa nº 80234340005

Seguem anexos ao Relatório Técnico (da petição) (anexo II) os documentos para comprovação da segurança e eficácia do produto:

- i - Testes e análises realizados em laboratórios acreditados
- ii - Publicações de estudos científicos realizados com o produto ou similares,
- iii – Dossiê de Produção e Controle de Qualidade do Produto.
- iv – Estudos de Estabilidade Acelerada do Produto.
- v - Lista de requisitos essenciais de segurança e eficácia do produto segundo a RDC 56 de 06 de Abril de 2001 e normas e padrões Internacionais.

Os estudos de estabilidade foram realizados de acordo com a Farmacopéia Norte Americana USP/23 e os procedimentos internos de laboratório químico de C.Q..





Biocompatibilidade

Qualificação Toxicológica

O produto acabado foi verificado por laboratório externo para garantir que seja biocompatível. O produto foi testado de acordo com os requerimentos prescritos pela norma ISO 10.993. Os seguintes testes foram realizados:

- ESTUDO DE SENSIBILIZAÇÃO DÉRMICA MAXIMIZADA

De acordo com a OECD 1992, Nº 406; ISO 10.993-10. (MEDLAB – Relatório SDM 358584/003/004)

Resultado: Nenhuma Sensibilização.

- ESTUDO DE IRRITABILIDADE DÉRMICA REPETIDA

De acordo com INCQS, 2007, Nº 653330.012 Ver. 05; ISO 10.993-10. (MEDLAB – Relatório IDC 358584/002/004).

Resultado: Não Irritante.

- ESTUDO DE IRRITABILIDADE/CORROSÃO DÉRMICA

De acordo com a OECD 1992, Nº 404; ISO 10993-10 (MEDLAB – Relatório IDO 358579/001/004).

Resultado: Não Irritante.

- ENSAIO DE CITOTOXICIDADE (REATIVIDADE BIOLÓGICA IN VITRO)

De acordo com a ISO 10993-5; USP 34/2011, FARMACOPÉIA BRASILEIRA 5ª ED./2010 (MEDLAB – Relatório 358579/004/004).

Resultado: Fraco Efeito Tóxico.

Qualificação Microbiológica:

Foram realizados em laboratório externo, acreditado, os testes microbiológicos a seguir:

- Contagem Total de Bactérias Aeróbias. Resultado: menor que 10 u.f.c./mL

- Contagem total de fungos e leveduras. Resultado: menor que 10 u.f.c./mL

- Pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa*. Resultado: Ausente.

- Pesquisa de *Staphylococcus aureus*. Resultado: Ausente.

- Contagem de coliformes totais. Resultado: menor que 10 u.f.c./mL

- Contagem de coliformes fecais. Resultado: menor que 10 u.f.c./mL

(metodologias: Farmacopeia Brasileira 5ª edição – 2010 e POPT-003)



013687

[Handwritten signature]

Validade de 2 anos após data de fabricação.

Após aberto validade de 6 meses.

Representante Legal

Solange da Mata Neves

04746890854

Responsável Técnico

Ivone da Silva Azevedo Franco

Farmacêutica

CRF/GO 5222

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]

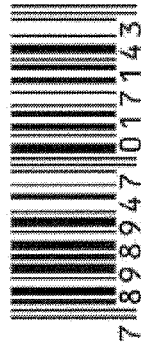
[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

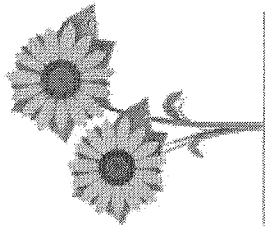
Dermaex
óleo cicatrizante
curativo

Contém óleo de girassol (rico em ácidos graxos essenciais), triglicérides cáprico/caprílico de cadeia média, ácido láurico, vitaminas A e E, lecitina de soja, óleo de soja e óleo de copaíba indicados para:

- Aplicação em pele íntegra, para prevenção de úlcera por pressão;
- Feridas agudas e crônicas, com ou sem infecção, de qualquer etiologia;
- Feridas com perda de tecido superficial e parcial;
- Dermatites peri-lesões;
- Queimaduras de primeiro e segundo grau;
- Dermatite amoniacal;
- Dermatites peri-gastras-tomias, traqueostomias e drenos.



Novo



DERMAEX

ÓLEO CICATRIZANTE

curativo

feridas e escaras

A base de ácidos
graxos essenciais (A.G.E.)
Ácido oleico
Ácido linoleico
Ácido linolênico
Conteúdo 200ml

Modo de usar: vide Instruções de uso.

Composição: triglicérides cáprico caprílico, ácido caprílico, ácido láurico, palmitato de retinila (vitamina A), acetato de tocoferol (vitamina E), BHT - Butil Hidroxi Tolueno, lecitina de soja, óleo de girassol, óleo de soja, óleo de copaíba.

Precauções/advertências: vide instruções de uso.

Condições de Armazenamento, conservação e/ou manipulação: Conservar em temperatura ambiente.

NUTRIEX

Produzido por: Nutriex Importação e Exportação de Produtos Nutricionais e Farmoquímicos LTDA.
Rua 5, 6, 4, 7, Qd. Área 1, Lt. C - Setor Araguaia, Aparecida de Goiânia - Goiás - CEP: 74981-070.
CNPJ: 06.172.459/0001-59, Aut. de Func. M/S: PY95932M5H, Registro ANVISA/MS: 80451960191.
Resp. Técnica: Ivone da Silva Azevedo Franco
CRF/GO 5222.

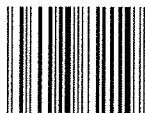
SAC: (62) 3954-9616
Ind. Brasileira

Validade de 6 meses após aberto.

16,7X7,5cm

013688

6011



prati
donaduzzi

omeprazol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

LEIA COM ATENÇÃO ANTES DE USAR O MEDICAMENTO

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

10 mg em embalagem com 30, 60, 90 ou 420 cápsulas.

20 mg em embalagem com 14, 30, 60, 90, 140, 200, 560 ou 800 cápsulas.

40 mg em embalagem com 10, 60, 90, 140 ou 200 cápsulas.

USO ORAL - USO ADULTO E PEDIÁTRICO

FÓRMULA

Cada cápsula de 10 mg contém:

omeprazol.....10 mg

excipiente q.s.p.....1 cápsula

Excipientes: lactose, glicose, núcleo de amido e sacarose, ortofosfato hidrogenado dissódico, laurilsulfato de sódio, hipromelose, manitol, ftalato de hipromelose, álcool cetílico e ftalato de dietila.

Cada cápsula de 20 mg contém:

omeprazol.....20 mg

excipiente q.s.p.....1 cápsula

Excipientes: lactose, glicose, núcleo de amido e sacarose, ortofosfato hidrogenado dissódico, laurilsulfato de sódio, hipromelose, manitol, ftalato de hipromelose, álcool cetílico e ftalato de dietila.

Cada cápsula de 40 mg contém:

omeprazol.....40 mg

excipiente q.s.p.....1 cápsula

Excipientes: lactose, glicose, núcleo de amido e sacarose, ortofosfato hidrogenado dissódico, laurilsulfato de sódio, hipromelose, manitol, ftalato de hipromelose, álcool cetílico e ftalato de dietila.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESSE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O omeprazol inibe uma enzima localizada na parede do estômago acarretando a diminuição da produção

do ácido no estômago. Este medicamento apresenta ação máxima após alguns dias de tratamento.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

O omeprazol cápsula é indicado no tratamento de úlceras pépticas benignas, gástricas ou duodenais; esofagite de refluxo; síndrome de Zollinger-Ellison (hiperacidez gástrica).

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O omeprazol cápsula não deve ser utilizado por pacientes que apresentam hipersensibilidade ao omeprazol ou a qualquer componente da fórmula.

O omeprazol cápsula deve ser utilizado somente sob orientação médica.

Você não deve utilizar este medicamento durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica nos casos em que os benefícios do tratamento para a paciente superam os riscos potenciais para o feto ou para o lactente.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez durante ou após o término do tratamento ou se for amamentar durante o uso deste medicamento.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

O omeprazol cápsula deve ser utilizado com supervisão adequada em pacientes com insuficiência hepática ou renal. Deve-se afastar a possibilidade de malignidade da úlcera gástrica antes do início do tratamento, uma vez que o uso do omeprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico da doença.

Medicamentos metabolizados por oxidação hepática como o diazepam, fenitoína e varfarina podem ter sua eliminação retardada pelo omeprazol. As dosagens destes medicamentos devem ser ajustadas adequadamente. Além disso, deve-se observar as possíveis interações com a teofilina.

Não foi observada interação do propranolol com o omeprazol.

Não houve interações na administração concomitante de omeprazol com antiácidos e alimentos.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao 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.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento apresenta-se como cápsula gelatinosa dura, de coloração azul e branca.

A dose oral do omeprazol cápsula para adultos é de 20 mg (uma vez ao dia). O tempo de tratamento deve seguir orientação médica segundo o esquema abaixo:

Úlceras duodenais - 20 mg por dia, durante 2 a 4 semanas.

Úlceras gástricas e esofagite de refluxo - 20 mg por dia, durante 4 a 8 semanas.

Prevenção de úlceras duodenais e esofagite de refluxo - 10 ou 20 mg por dia antes do café da manhã.

Esofagite de refluxo para crianças com idade superior a 1 ano - 10 até 40 mg por dia. Caso a criança tenha dificuldade de engolir, as cápsulas podem ser abertas e o seu conteúdo pode ser misturado com líquido e ingerido imediatamente.

Síndrome de Zollinger-Ellison - a dosagem deve ser individualizada de maneira a se administrar a menor dose eficaz. A posologia inicial é normalmente 60 mg em dose única. Doses superiores a 80 mg/dia devem ser administradas em 2 vezes.

O omeprazol cápsula deve ser administrado por via oral, normalmente antes do café da manhã.

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.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

As reações adversas com omeprazol cápsula não são frequentes e quando aparecem, são leves e desapa-





recem com a interrupção do tratamento. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como: dor de cabeça, cansaço, diarreia, dor muscular, gastroenterite, reações alérgicas (raramente anafilaxia) e púrpura ou petéquia.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

A administração de até 160 mg é bem tolerada. No caso de ingestão acidental, o tratamento é sintomático, não havendo nenhuma recomendação terapêutica específica.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), em lugar seco, fresco e ao abrigo da luz (evite armazená-lo no banheiro). Nestas condições o prazo de validade do omeprazol cápsula é de 18 meses a contar da data de fabricação.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A ação do omeprazol é explicada pela inibição da enzima localizada na célula parietal do estômago responsável por uma das etapas finais no mecanismo de produção de ácido no estômago. Desta forma, a ação seletiva do omeprazol promove uma diminuição da acidez tanto pela redução da secreção ácida basal como da estimulada pela pentagástrina. Quando o omeprazol é administrado em dose única diariamente, por via oral, a secreção ácida gástrica é rapidamente inibida.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do tratamento da úlcera duodenal é superior ao tratamento da úlcera gástrica, sendo que os índices de cicatrização são de quase 100% após 2 a 4 semanas de tratamento quando são utilizadas doses recomendadas. Além disso, os estudos clínicos constataram a eficácia do omeprazol no tratamento de úlceras resistentes a outros tipos de agentes antiulcerosos, embora não tenha sido totalmente esclarecido como o omeprazol desempenha este papel.

Após 2 semanas de tratamento, a úlcera duodenal apresentou níveis de cura acima dos observados com outros agentes antiulcerosos, sendo estes níveis superiores a 70%.

O tratamento da esofagite de refluxo deve ser feito por períodos mais prolongados. Contudo, os índices de cura são superiores a 80% após 4 semanas.

INDICAÇÕES

O omeprazol cápsula é indicado no tratamento das úlceras pépticas benignas gástricas e duodenais.

O omeprazol está indicado também nos estados de hiperacidez gástrica, na prevenção de recidivas de úlceras gástricas ou duodenais e na síndrome de Zollinger-Ellison.

No tratamento de erradicação do *H. pylori* em esquemas de terapia múltipla, na proteção da mucosa gástrica contra danos causados por anti-inflamatórios não esteroidais e na esofagite de refluxo em crianças com mais de 1 ano de idade o omeprazol também apresenta bons resultados.

CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao omeprazol ou a qualquer componente da fórmula.

Os estudos com o omeprazol durante a gravidez e a lactação ainda não estão concluídos, razão pela qual não é indicado nesses períodos, a não ser que o médico decida que os benefícios do tratamento sejam superiores aos riscos potenciais para o feto.

MODO DE USAR E CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

O omeprazol cápsula deve ser administrado por via oral conforme descrito no item Posologia. Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), em lugar seco, fresco e ao abrigo da luz.

POSOLOGIA

A dose oral do omeprazol cápsula para adultos é de 20 mg (uma vez ao dia). O tempo de tratamento deve seguir orientação médica segundo o esquema abaixo:

Úlceras duodenais - 20 mg por dia, durante 2 a 4 semanas.

Úlceras gástricas e esofagite de refluxo - 20 mg por dia, durante 4 a 8 semanas.

Prevenção de úlceras duodenais e esofagite de refluxo - 10 ou 20 mg por dia antes do café da manhã.

Esofagite de refluxo para crianças com idade superior a 1 ano - 10 até 40 mg por dia. Caso a criança tenha dificuldade de engolir, as cápsulas podem ser abertas e o seu conteúdo pode ser misturado com líquido e ingerido imediatamente.

Síndrome de Zollinger-Ellison - a dosagem deve ser individualizada de maneira a se administrar a menor dose eficaz. A posologia inicial é normalmente 60 mg em dose única. Doses superiores a 80 mg/dia devem ser administradas em 2 vezes.

ADVERTÊNCIAS

O omeprazol cápsula deve ser utilizado com supervisão adequada em pacientes com insuficiência hepática ou renal. Deve-se afastar a possibilidade de malignidade da úlcera gástrica antes do início do tratamento, uma vez que o uso do omeprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico da doença.

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

Pacientes acima de 65 anos de idade podem fazer uso do omeprazol desde que sejam observadas as contra-indicações, advertências, interações medicamentosas e reações adversas deste medicamento.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O omeprazol pode inibir o metabolismo dos fármacos que dependem da mono-oxigenase hepática do citocromo P-450. As doses devem ser adequadas quando se fizer necessário o uso de omeprazol juntamente a estes medicamentos.

Medicamentos metabolizados por oxidação hepática como o diazepam, fenitoína e varfarina podem ter sua eliminação retardada pelo omeprazol. As dosagens destes medicamentos devem ser ajustadas adequadamente. Além disso, deve-se observar as possíveis interações com a teofilina.

Não foi observada interação do propranolol com o omeprazol.

Não houve interações na administração concomitante de omeprazol com antiácidos e alimentos.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As reações adversas com omeprazol cápsula não são frequentes e quando aparecem, são leves e desaparecem com a interrupção do tratamento. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como: cefaleia, astenia, diarreia, dor muscular, gastroenterite, reações alérgicas (raramente anafilaxia) e púrpura ou petéquia.

SUPERDOSE

A administração de até 160 mg é bem tolerada. No caso de ingestão acidental, o tratamento é sintomático, não havendo nenhuma recomendação terapêutica específica.

ARMAZENAGEM

Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), em lugar seco, fresco e ao abrigo da luz. Nestas condições o prazo de validade do omeprazol cápsula é de 18 meses a contar da data de fabricação.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. no M.S. 1.2568.0169

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi CRF-PR 5842

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda, Toledo-PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

INDÚSTRIA BRASILEIRA

15581 408819 Dob40 - 15583 408822 Dob60 15582 408821 SM R1 - 200x160 - 21/10/14



Centro de Atendimento ao Consumidor
0800 709 9333 / 45 2103-1166
www.pratidonaduzzi.com.br
cac@pratidonaduzzi.com.br

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

013691

[Handwritten signature]

629

PARACETAMOL + FOSFATO DE CODEÍNA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido
500mg + 30mg

V.03_05/2016

[Handwritten signatures and initials]

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

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

paracetamol + fosfato de codeína

Medicamento genérico, Lei nº 9.787 de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido de 500mg + 30mg: Embalagem contendo 96 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

paracetamol.....500mg
fosfato de codeína.....30mg

Excipientes: amido, metabissulfito de sódio, benzoato de sódio, docusato de sódio, estearato de magnésio, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, amidoglicolato de sódio, povidona, ácido esteárico, etilparabeno e propilparabeno.

1. INDICAÇÕES

O **paracetamol + fosfato de codeína** é indicado para o alívio de dores de grau moderado a intenso, como nas decorrentes de traumatismo (entorses, luxações, contusões, distensões, fraturas), pós-operatório, pós-extração dentária, neuralgia, lombalgia, dores de origem articular e condições similares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo clínico, aberto, 50 atletas com traumatismos articulares e osteomusculares agudos, necessitando de analgesia, receberam 1 comprimido da associação paracetamol 500mg + codeína 30mg, sendo permitido, a partir da 4ª hora, que tomassem 1 a 2 comprimidos com intervalo de 4 horas, até a 24ª hora. Setenta e oito por cento (78%) dos investigadores classificaram a eficácia do tratamento como excelente (46%) e boa (32%). A média da redução da dor (avaliada pela escala visual analógica) já a partir de 30 minutos, foi de 54% ($p < 0,001$) quando comparada à dor inicial, e de 84% na 24ª hora de tratamento. Oitenta e oito por cento (88%) dos pacientes avaliaram a tolerabilidade do tratamento com a associação paracetamol 500mg + codeína 30mg como excelente (72%) e boa (16%).¹

Em estudo duplo cego randomizado, 120 pacientes sofrendo de dor resultante de cirurgia odontológica foram tratados com dose única de paracetamol 1000mg, codeína 60mg, paracetamol 1000mg + codeína 60mg ou placebo. Uma análise fatorial demonstrou que 1000mg de paracetamol + 60mg de codeína promoveram efeito analgésico significativo ($p < 0,05$), avaliado através de diferentes medidas de eficácia. A incidência de eventos adversos não pareceu ser diferente entre os tratamentos, inclusive no tratamento com placebo.²

Referências bibliográficas:

1. Lasmar NP. Traumatismos articulares e osteomusculares agudos em atletas: analgesia com associação paracetamol-codeína. Farmacologia Clínica. 1988; 97(4): 277-82.

2. Bentley KC, Head T. The additive analgesic of acetaminophen 1000mg and codeine 60mg in dental pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1987; 42(6): 634-40.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

• Codeína

A codeína é um analgésico opioide e antitussígeno. A codeína é um medicamento analgésico que age nos receptores μ -opiáceos predominantemente através do seu metabólito ativo morfina, que é formado quase que exclusivamente pela enzima geneticamente polimórfica 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6). A codeína também se liga fracamente aos receptores κ , que mediam a analgesia, miose e sedação.

Os principais efeitos da codeína são no sistema nervoso central (SNC). A codeína é um agonista opiáceo, com baixa afinidade pelo receptor opiáceo. A codeína assemelha-se à morfina em possuir ações analgésicas, antitussígenas e antidiarreicas. A codeína, particularmente em combinação com outros analgésicos, como o paracetamol, mostra-se eficaz na dor nociceptiva aguda.

• Paracetamol

O paracetamol é um analgésico não salicilato, não opiáceo de ação central. O paracetamol é um analgésico/antipirético clinicamente comprovado, e acredita-se que produz a analgesia pela elevação do limiar da dor e antipirese através da ação no centro hipotalâmico regulador do calor.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

• Codeína

A codeína é rapidamente e bem absorvida após administração oral de comprimidos e líquido, com uma biodisponibilidade de 50-80%. A codeína pode ser detectada no plasma logo, de 0,17 a 1 hora (h) após administração oral. A $T_{máx}$ da 30mg e 60mg de codeína ocorreu em 0,75 a 1 h e 0,61 a 1,3 h com $C_{máx}$ de 61 a 89,1ng/mL e 122,8 a 214,2 ng/mL, respectivamente. A AUC para 30mg e 60mg de codeína é 216 e 354,6 ng-h·mL⁻¹ e 417 a 734 ng-h·mL⁻¹. A codeína pode ser administrada com ou sem alimentos.

Quando as doses de 30mg de codeína e 1000mg de paracetamol são administradas juntas, nenhuma interação medicamentosa farmacocinética entre a codeína e o paracetamol foi demonstrada.

• Paracetamol

O paracetamol oral é rapidamente e quase que completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal, principalmente no intestino delgado. A absorção ocorre por transporte passivo. A biodisponibilidade relativa varia de 85% a 98%. Para indivíduos adultos, as concentrações plasmáticas máximas ocorrem em 1 hora após a ingestão, e varia de 7,7 a 17,6 μ g/mL para uma dose única de 1000mg. Concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após doses de 1000mg a cada 6 horas variam de 7,9 a 27,0 μ g/mL. Os dados farmacocinéticos agrupados de cinco estudos patrocinados pela empresa de 59 crianças febris com idades de 6 meses a 11 anos, mostraram que a concentração máxima média de 12,08 \pm 3,92 μ g/mL foi obtida em 51 \pm 39 min. (mediana, 35 min.) após uma dose de 12,5mg/kg.

Embora as concentrações máximas de paracetamol sejam retardadas quando administradas com alimentos, a extensão da absorção não é afetada. O paracetamol pode ser administrado independentemente dos horários das refeições.

Distribuição

• Codeína

A codeína entra nos tecidos rapidamente e se concentra nos rins, pulmões, fígado e baço. A codeína é menos de 10% ligada à proteína com um Vd entre 3 a 4L/kg.

• Paracetamol

O paracetamol é amplamente distribuído ao longo da maioria dos tecidos corporais, exceto gordura. Seu volume aparente de distribuição é 0,7 a 1L/kg em crianças e adultos. Uma proporção relativamente pequena (10% a 25%) de paracetamol se liga a proteínas plasmáticas.

Metabolismo

• Codeína

A codeína é metabolizada por O- e N-demetilação no fígado em morfina, norcodeína e outros metabólitos incluindo normorfina e hidrocodona. Aproximadamente 50% sofre metabolismo pré-sistêmico no intestino e fígado.

O metabolismo para morfina é mediado pela isoenzima CYP2D6 do citocromo P450, que mostra polimorfismo genético. Uma proporção significativa da população é de metabolizadores fracos ou rápidos de codeína devido a diferenças genéticas no metabolismo. Como consequência, eles apresentam efeitos analgésicos opioides ou eventos adversos imprevisíveis. A etnia é um fator na ocorrência de variabilidade de CYP2D6. Pacientes que são metabolizadores fracos (PMs) de CYP2D6, possuem uma deficiência ou são completamente desprovidos desta enzima e não irão obter efeito adequado. Aproximadamente 6 a 10% dos caucasianos, 0,5 a 1% dos chineses, japoneses e hispânicos, 1% dos árabes e 3% dos afroamericanos são metabolizadores fracos.

Metabolizadores ultrarrápidos convertem codeína em morfina mais rápida e completamente. Em metabolizadores ultrarrápidos (UMs), há um risco aumentado de desenvolver efeitos colaterais de toxicidade opioide mesmo em doses baixas. Sintomas gerais de toxicidade opioide incluem depressão do estado mental, hipoventilação, miose e hipoperistaltismo. A prevalência da presença deste genótipo de CYP2D6 varia e é estimada em 0,5 a 2% em asiáticos; 1 a 10% em caucasianos; 3 a 6,5% em afro-americanos; e 16 a 29% nos africanos do Norte, etíopes e árabes.

• Paracetamol

O paracetamol é principalmente metabolizado no fígado e envolve três vias principais: conjugação com glicuronídeo; conjugação com sulfato; e oxidação através da via da enzima do citocromo P450.

A via oxidativa forma um intermediário oxidativo, que é detoxificado pela conjugação com glutathione para formar cisteína inerte e metabólitos do ácido mercaptúrico. A princípio, a isoenzima do citocromo P450 envolvida *in vivo* parece ser CYP2E1, embora CYP1A2 e CYP3A4 tenham sido consideradas as vias menores com base em dados microscópicos *in vitro*. Subsequentemente, ambos CYP1A2 e CYP3A4 mostraram ter contribuição insignificante *in vivo*.

Em adultos, grande parte do paracetamol é conjugada com ácido glicurônico e, em uma extensão menor, com sulfato. Os metabólitos derivados do glicuronídeo, sulfato e glutathione carecem de atividade biológica. Em bebês prematuros, recém-nascidos e crianças jovens, o conjugado sulfato predomina. Em adultos com comprometimento hepático de diferentes gravidade e etiologia, vários estudos do metabolismo demonstraram que o metabolismo de paracetamol é semelhante àquele dos adultos saudáveis, mas de alguma forma mais lento. É importante ressaltar que a administração diária consecutiva de 4g por dia induz à glicuronidação (uma via atóxica) em adultos saudáveis e com fígado comprometido, resultando no aumento da depuração total de paracetamol ao longo do tempo e acúmulo plasmático limitado.

Eliminação

• Codeína

A codeína e seus metabólitos ativos, como morfina, são excretados quase que totalmente pelos rins, principalmente como conjugados com ácido glicurônico. Apenas 3% a 16% da dose de codeína administrada, seja de maneira isolada

ou com paracetamol, é excretada não metabolizada na urina. O $T_{1/2}$ para 30mg e 60mg de codeína é 1,5 a 2,2h e 2,1 a 4,5h, respectivamente. Para codeína administrada com paracetamol, o $T_{1/2}$ é semelhante ao de codeína isolada. No entanto, em um estudo de pacientes em hemodiálise, o $T_{1/2}$ médio foi de $13 \pm 3,3$ h em comparação com indivíduos saudáveis no estudo com $T_{1/2}$ de $4,5 \pm 0,8$ h. Pacientes com comprometimento renal devem ser monitorados cuidadosamente devido ao possível acúmulo do medicamento e do metabólito.

A codeína possui uma depuração sistêmica relatada de 265-850mL/min. e a sua depuração ao ser administrada com paracetamol é de 291mL/min. Embora nenhuma recomendação específica de administração esteja disponível para pacientes com disfunção hepática, doses menores e intervalos de dose prolongados devem ser considerados para se evitar acúmulo do medicamento.

• Paracetamol

A meia-vida de eliminação do paracetamol é cerca de 2 a 3 horas em adultos e cerca de 1,5 a 3 horas em crianças. É aproximadamente uma hora mais longa em recém-nascidos e em pacientes cirróticos. O paracetamol é eliminado do organismo como conjugado de glicuronídeo (45-60%) e sulfato (25-35%), tióis (5-10%) como metabólitos de cisteína e mercapturato, e catecóis (3-6%) que são excretados na urina. A depuração renal de paracetamol não metabolizado é cerca de 3,5% da dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **paracetamol + fosfato de codeína** não deve ser administrado a pacientes que tenham previamente apresentado hipersensibilidade ao paracetamol, à codeína ou aos excipientes da formulação.

Produtos contendo codeína são contraindicados para o tratamento da dor pós-operatória em crianças que foram submetidas à tonsilectomia e/ou adenoidectomia.

O **paracetamol + fosfato de codeína** é contraindicado em metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 que convertem a codeína no seu metabólito ativo mais rápida e completamente que outras pessoas. Esses indivíduos podem apresentar sinais de overdose / toxicidade incluindo sintomas tais como confusão, respiração superficial ou sonolência extrema, o que pode ser fatal.

O **paracetamol + fosfato de codeína** é contraindicado em mães amamentado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de morte em metabolizadores ultrarrápidos de codeína: Estes indivíduos convertem codeína em seu metabólito ativo, morfina, mais rápida e completamente do que outras pessoas. Esta conversão rápida resulta em níveis séricos de morfina maiores do que os esperados. Mesmo na posologia indicada, os indivíduos que são metabolizadores ultrarrápidos podem ter depressão respiratória fatal ou de risco à vida ou apresentar sinais de superdose (tais como sonolência extrema, confusão ou respiração superficial). Ao prescrever produtos contendo codeína, os profissionais da saúde devem escolher a menor dose eficaz durante o menor período de tempo e informar aos pacientes e cuidadores sobre estes riscos e sobre os sinais de superdose de morfina.

Depressão respiratória e morte ocorreram em crianças que receberam codeína no período pós-operatório após tonsilectomia e/ou adenoidectomia e apresentavam evidência de serem metabolizadores ultrarrápidos de codeína (ou seja, múltiplas cópias do gene para a isoenzima 2D6 do citocromo P450 ou concentrações altas de morfina). Crianças que são metabolizadores ultrarrápidos de codeína com apneia obstrutiva do sono quando tratadas com codeína para dor após tonsilectomia e/ou adenoidectomia podem ser particularmente sensíveis aos efeitos depressores respiratórios da codeína. A codeína é contraindicada em metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 e para o tratamento de dor pós-operatória em todos os pacientes pediátricos que foram submetidos à tonsilectomia e/ou adenoidectomia.

A codeína é um agente opioide. Tolerância, dependência psicológica e física podem ocorrer com o uso prolongado e/ou de doses altas.

A codeína deve ser usada com cautela em pacientes em risco para efeitos aditivos no sistema nervoso central (SNC), distúrbios convulsivos, lesões na cabeça e em condições na qual a pressão intracraniana está elevada.

A codeína deve ser usada com cautela em pacientes com diminuição da reserva brônquica, asma brônquica, edema pulmonar, doença obstrutiva das vias aéreas, depressão respiratória aguda ou distúrbios obstrutivos do intestino e em pacientes com risco de íleo paralítico.

O uso de codeína em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos que apresentam problemas respiratórios não é recomendado.

A codeína deve ser usada com cautela em pacientes com comprometimento renal e hepático.

O uso deste medicamento deve ser descontinuado no primeiro sinal de toxicidade por codeína incluindo sintomas como confusão, respiração superficial e sonolência extrema os quais podem ser fatais, e auxílio médico rápido deve ser buscado o mais rápido possível.

Advertência de superdose de paracetamol: Administrar mais do que a dose recomendada (superdose) pode causar dano hepático. Em caso de superdose, procure auxílio médico imediatamente. Um cuidado médico rápido é fundamental para adultos, assim como para crianças, mesmo se você não perceber nenhum sinal ou sintoma.

Reações cutâneas sérias, como pustulose exantemática generalizada aguda, Síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram relatadas muito raramente em pacientes recebendo paracetamol. Pacientes devem ser informados sobre os sinais de reações cutâneas graves, e o uso do medicamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Advertência sobre o uso de álcool: Pacientes alcoólatras devem perguntar aos seus médicos se eles podem fazer uso de paracetamol ou outro analgésico ou antipirético (produtos para adultos).

Não utilizar nenhum outro produto contendo paracetamol.

Para produtos contendo um sulfito como excipiente: Este produto contém um sulfito que pode causar reações do tipo alérgicas incluindo sintomas anafiláticos e episódios asmáticos de risco à vida ou de menor gravidade em determinadas pessoas susceptíveis. A prevalência geral de sensibilidade ao sulfito na população geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade ao sulfito é observada mais frequentemente em pessoas asmáticas do que em não asmáticas.

Gravidez (Categoria C) e lactação

Não há estudos clínicos adequados e bem controlados da combinação de codeína e paracetamol em gestantes ou lactantes. A combinação de codeína e paracetamol não deve ser utilizada durante a gravidez a menos que o potencial benefício do tratamento para a mãe supere os possíveis riscos ao feto em desenvolvimento. A combinação de codeína e paracetamol é contraindicada em mulheres amamentando.

Gravidez

• Codeína

A codeína atravessa a placenta. Recém-nascidos que foram expostos à codeína no útero podem desenvolver síndrome de abstinência (síndrome de abstinência neonatal) após o parto. Infarto cerebral foi relatado neste contexto.

• Paracetamol

Quando administrado à mãe em doses recomendadas, o paracetamol atravessa a placenta e alcança a circulação fetal em 30 minutos após a ingestão e é efetivamente metabolizado por conjugação com sulfato fetal.

Lactação

• Codeína



Em doses recomendadas, a codeína e seus metabólitos ativos estão presentes no leite materno em concentrações muito baixas.

Em mulheres com metabolismo normal de codeína (atividade normal de CYP2D6), a quantidade de codeína secretada no leite materno é baixa e dependente da dose. Apesar do uso comum dos produtos contendo codeína para tratar a dor pós-parto, relatos de eventos adversos em lactentes são raros. No entanto, algumas mulheres são metabolizadoras ultrarrápidas de codeína. Estas mulheres atingem níveis séricos maiores do que os esperados do metabólito ativo da codeína, morfina, levando a níveis maiores do que os esperados de morfina no leite materno e altos níveis séricos de morfina potencialmente perigosos nos bebês amamentados. Ocorrem mortes em lactentes que foram expostos a altos níveis de morfina no leite materno, pois suas mães eram metabolizadoras ultrarrápidas de codeína. Portanto, o uso materno de codeína pode potencialmente levar a reações adversas graves, incluindo morte, em lactentes. A codeína é contraindicada em mulheres amamentando.

Se os sintomas de toxicidade por opioide se desenvolverem na mãe ou lactente, todos os medicamentos contendo codeína devem ser interrompidos e analgésicos não-opioides devem ser prescritos como alternativa.

• Paracetamol

O paracetamol é excretado no leite materno em concentrações baixas (0,1% a 1,85% da dose materna ingerida).

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

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia da administração de **paracetamol + fosfato de codeína** em crianças com menos de 12 anos de idade ainda não foi estabelecida e, portanto, seu uso não é recomendado.

Não use outro produto que contenha paracetamol.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Toxicologia genética

• Codeína

Descobriu-se que a codeína era negativa em diversos estudos *in vivo* e *in vitro* e é considerada não genotóxica.

A codeína (até 10.000µg/placa) e fosfato de codeína (até 500µg/placa) foram não mutagênicos no teste de Ames, com ou sem ativação metabólica de S9. Codeína também foi negativa nos ensaios de genotoxicidade conduzidos em *E. coli* e células germinativas de *Drosophila melanogaster*. A codeína foi negativa para a indução de aberrações cromossômicas em células de ovário de hamster chinês (CHO) (até 3500µg/ml na ausência de S9, ou até 10.000µg/ml na presença de ativação metabólica de S9), mas não mostrou induzir um aumento significativo nas alterações de cromátides irmãs nas células CHO cultivadas na ausência e presença de ativação metabólica. A codeína foi negativa em um estudo de micronúcleo *in vivo* em camundongos quando administrada via intraperitoneal até 500mg/kg/dia por cinco dias consecutivos. A codeína não mostrou evidência de ligação ao DNA *in vitro* com ou sem ativação metabólica de S9. Um relatório recente também concluiu que codeína não é mutagênica no ensaio de micronúcleo em camundongos em uma dose oral de 26mg/kg/dia em estudos agudos, bem como subagudos (7 dias).

• Paracetamol

O paracetamol não mostrou qualquer evidência de atividade mutagênica em concentrações variando de 0,1 a 50mg/placa quando testado para mutagenicidade no ensaio de salmonela (TA1535, TA1537, TA1538, TA100, TA97 e TA98) ou microsomo de mamíferos. O paracetamol não é mutagênico conforme demonstrado por resultados negativos no teste de Ames, mas se mostrou positivo como um clastógeno como demonstrado por resultados positivos





no ensaio de aberrações cromossômicas. Uma revisão abrangente e conclusiva, aceita pelo Comitê de Patentes de Produtos Médicos (CPMP) da União Europeia, relata que os efeitos genotóxicos do paracetamol aparecem apenas em doses induzindo toxicidade hepática e da medula óssea pronunciada e que o nível limiar para genotoxicidade não é alcançado nas doses recomendadas em bula.

Carcinogenicidade

• Codeína

De acordo com estudos precursores de 2 anos conduzidos pelo Programa Nacional de Toxicologia (NTP), não há evidência de atividade carcinogênica da codeína em ratos F344/N machos ou fêmeas expostos a 400ppm (15mg/kg/dia), 800ppm (30mg/kg/dia para machos e 40mg/kg/dia para fêmeas) ou 1600ppm (70mg/kg/dia para machos e 80mg/kg/dia para fêmeas), bem como camundongos B6C3F1 machos e fêmeas expostos a 750ppm (100mg/kg/dia), 1500ppm (200mg/kg/dia) ou 3000ppm (300mg/kg/dia). No entanto, feocromocitoma benigno da glândula adrenal e fibroadenoma/adenocarcinoma da glândula mamária foram observados em todos os grupos de dose de ratos machos e fêmeas, respectivamente. Em todos os grupos de dose de camundongos machos e fêmeas, foi observada hiperplasia de células foliculares da glândula tireoide. Os efeitos neoplásicos não foram observados nestes estudos conduzidos em ratos, bem como em camundongos.

• Paracetamol

Baseado em vários estudos de longo prazo, o paracetamol não indica um potencial carcinogênico em doses não hepatotóxicas.

Os resultados de carcinogenicidade de 2 anos do NTP em roedores mostraram que não há evidência de atividade carcinogênica de paracetamol em ratos F344/N machos (22, 109 e 222mg/kg de paracetamol até 103 semanas). Não há evidência ambígua da atividade carcinogênica em ratos fêmeas (24, 118 e 240 de mg/kg de paracetamol até 103 semanas), com base no aumento de incidências de leucemia de células mononucleares. Não houve evidência de atividade carcinogênica em camundongos machos (79, 411 e 880mg/kg de paracetamol até 103 semanas) e fêmeas (98, 534 e 987mg/kg de paracetamol até 103 semanas). O nível sem observação de efeito adverso (NOAEL) para ratos machos mostrou ser 268mg/kg. No entanto, o NOAEL para ratos fêmeas foi 118mg/kg com base na incidência de leucemia de células mononucleares. Além disso, o NOAEL para camundongos machos e fêmeas foi de 880 e 987mg/kg, respectivamente. Adicionalmente, os estudos precursores do NTP mostraram que paracetamol não é carcinogênico quando administrado em doses não hepatotóxicas de até 300mg/kg/dia em ratos e de até 1000mg/kg/dia em camundongos.

Teratogenicidade

• Codeína

A codeína demonstrou não ser teratogênica em embriões de ratos e galinhas. Em *hamsters* e ratos, os efeitos teratogênicos foram observados após uma injeção subcutânea de alta dose no dia 8 de gestação.

Ratos que receberam até 120mg/kg/dia por via oral nos dias da gestação (GD) de 6 a 15 e coelhos que receberam até 30mg/kg/dia nos GD de 6 a 18 não mostraram efeitos teratogênicos. A codeína não foi teratogênica no embrião de galinha, mas mostrou ser teratogênica em roedores após injeção subcutânea. Em *hamsters* dourados não consanguíneos de Lakeview, uma injeção subcutânea única de fosfato de codeína (73mg de codeína de base/kg) no dia 8 da gestação causou craniosquise em 6% de fetos de 12 dias. A administração de 110mg/kg de fosfato de codeína em camundongos JBT/Jd no GD 9 causou dilatação hidrocefálica do quarto ventrículo cerebral em 15% dos fetos de 13 dias. Em camundongos albinos CF-1, injeção subcutânea de 100mg/kg de sulfato de codeína no GD 8 e 9 produziu ossificação tardia de vários ossos em fetos de 18 dias.

• Paracetamol



O paracetamol não demonstrou ser teratogênico em ratos ou camundongos. O paracetamol a 250mg/kg/dia durante a organogênese não afetou a duração, o peso ou a incidência fetal de reabsorções, e não causou má formação ou fetotoxicidade em ratos. Nenhum efeito adverso no desenvolvimento do embrião a termo foi observado após o tratamento de camundongos fêmeas com 1430mg/kg/dia de paracetamol no GD -8 ao 3. Nenhum efeito teratogênico do paracetamol foi observado nas doses de 100 e 250mg/kg/dia administradas a camundongos entre o GD 6 e 13. O NOAEL para os efeitos embriotóxicos foi determinado como 250mg/kg. Quando paracetamol foi administrado por gavagem a ratas prenhes a 150, 500 ou 1500mg/kg/dia do primeiro dia da gravidez até o termo, não houve anormalidades morfológicas, mas lesões microscópicas dependentes da dose no fígado e rins maternos foram observadas. Um NOAEL de 125mg/kg foi estabelecido para os achados de fígado e rins maternos.

Fertilidade

• Codeína

As doses nas quais foram observadas toxicidade de desenvolvimento em animais foram várias vezes mais altas do que as doses recomendadas em humanos.

Em uma toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento para codeína oral conduzida em *hamsters* sírios LGV (GD 5-15, até 150mg/kg/dia), NOAELs para toxicidade materna e do desenvolvimento foram estabelecidos como 50 e 10mg/kg/dia, respectivamente. Em um estudo semelhante conduzido em camundongos Swiss CD-1 (GD 6-15, até 300mg/kg/dia), NOAELs para toxicidade materna e do desenvolvimento mostraram ser 150 e 75mg/kg/dia, respectivamente. Quando a base de codeína foi administrada por via oral em ratos na dose de 120mg/kg no momento da implantação, foi observada embriotoxicidade. As doses nas quais estas toxicidades do desenvolvimento foram observadas são geralmente várias vezes maiores do que as exposições humanas estimadas quando codeína é prescrita.

• Paracetamol

As doses nas quais foram encontradas toxicidade reprodutiva ou efeitos na fertilidade em animais foram muito maiores do que as doses recomendadas em humanos.

Em um estudo de toxicidade reprodutiva conduzido por NTP, os camundongos foram alimentados com uma dieta consistindo de paracetamol 0,25, 0,5, e 1,0% (357, 715 e 1430mg/kg, respectivamente) na fase de criação contínua (consiste de uma exposição prematura de 7 dias, um período de coabitação de 98 dias e um período de segregação de 21 dias, que dura um total de 18 semanas) do estudo. A exposição contínua de camundongos a paracetamol 1% levou aos efeitos cumulativos na reprodução com crescimento tardio e esperma anormal em camundongos F1, e reduziu o peso no nascimento de crias F2, embora não tenha havido sinais de embrião ou teratogenicidade em doses menores. Um NOAEL de 715mg/kg foi estabelecido para embriotoxicidade. Atrofia testicular e redução no peso dos testículos foram observadas em estudos de fertilidade de paracetamol (0,5, 0,7, 1,1, 1,4, 2,5, 3,0, 3,5 e 4,0g/kg/dia durante 100 dias) em ratos. Não houve efeito na gestação ou prole quando paracetamol foi administrado em níveis de dose de 600mg/kg/dia na dieta de ratos machos por 60 dias antes do acasalamento e em ratos fêmeas de 14 dias antes do acasalamento até o final da gestação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Depressores do SNC

O uso concomitante com depressores do sistema nervoso central (SNC) (por exemplo, barbitúricos, hidrato de cloral, benzodiazepínicos, fenotiazinas, álcool e relaxantes musculares de ação central) pode causar depressão aditiva no SNC.

Analgésicos opioides

Uso concomitante com outros agonistas do receptor opioide pode causar depressão aditiva no SNC, depressão respiratória e efeitos hipotensores.

Inibidores de CYP2D6

Acredita-se que a analgesia da codeína seja dependente da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 catalisada pela o-demetilação para formar o metabólito ativo morfina, embora outros mecanismos tenham sido citados.

Interações com quinidina, metadona e paroxetina (inibidores de CYP2D6) levando à diminuição de concentrações plasmáticas de morfina foram descritas, o que pode ter potencial para diminuir a analgesia da codeína.

Compostos semelhantes à varfarina

Para a maioria dos pacientes, o uso ocasional de paracetamol geralmente possui pequeno ou nenhum efeito no índice de normatização internacional (INR) em pacientes recebendo tratamento crônico com varfarina; no entanto, há controvérsia em relação à possibilidade do paracetamol potencializar os efeitos anticoagulantes da varfarina e outros derivados cumarínicos. Os pacientes devem ser instruídos a perguntarem ao médico ou farmacêutico se eles estão utilizando medicamento que afina o sangue, a varfarina ou outros derivados cumarínicos antes de utilizar este medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **paracetamol + fosfato de codeína** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e 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.

Características físicas e organolépticas:

O **paracetamol + fosfato de codeína** apresenta-se na forma de comprimido, circular plano, com vinco e de coloração branca a amarelada.

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 deve ser ajustada de acordo com a intensidade da dor e a resposta do paciente. De modo geral, de acordo com o processo doloroso, recomenda-se:

O **paracetamol + fosfato de codeína** = 1 comprimido a cada 4 horas.

Em adultos, nas dores de grau mais intenso (como por exemplo, as decorrentes de determinados pós-operatórios, traumatismos graves, neoplasias) recomendam-se 2 comprimidos a cada 6 horas, não ultrapassando o máximo de 8 comprimidos do **paracetamol + fosfato de codeína** em um período de 24 horas.

A dose diária máxima para adultos é de:

- fosfato de codeína: 240mg, a cada 24 horas.

- paracetamol: 4000mg, a cada 24 horas.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos