PREFEITURA MUNICIPAL DE ITAÍ

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA DE FORNECIMENTO

Atestamos que a empresa AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS EIRELI devidamente inscrita no CNPJ 11.195.057/0001-00 sediada à rua Marcos Tamassia nº153, na cidade de Avaré -SP, executou o fornecimento de medicamentos com excelência, cumprindo com excelência, cumprindo os prazos e normas referentes aos procedimentos licitatórios na modalidade Pregão PRESENCIAL 1400/2022.

gov.br
Documento assinado digitalmente
NADIA CRISTINA BRISOLLA GOMES
Data: 22/10/2025 16:35:31-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Nádia Cristina Brisolla Gomes

Farmacêutica (CAF DE ITAÍ)

Prova de Autenticidade válida até 20/01/2026

v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 23/10/2025 09:40:12 que o documento de hash (SHA-256)
946b84715378d5824e71fff7c5223893427e3d2486970f06a75177bae8122520 foi validado em 22/10/2025 16:59:04 através da transação blockchain
0x78acb0fc606da78715c60344fa416e87de2250705a63423b5046a15e7f28e220 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 292790)

Dautin Blockchain
Rua Dagoberto Nogueira, 100
Ed. Torre Azul - 11º Andar
Sala 1101, Centro, Itajaí - SC
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



Prova de Autenticidade válida até 20/01/2026

CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A **Dautin Blockchain** CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **946b84715378d5824e71fff7c5223893427e3d2486970f06a75177bae8122520** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes[1] através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **292790** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"ATESTADI ITAI DIG"**, cujo assunto é descrito como **"ATESTADI ITAI DIG"**, faz prova de que em **22/10/2025 16:59:19**, o responsável **Avarémed Distribuidora de Medicamentos Eireli (11.195.057/0001-00)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Avarémed Distribuidora de Medicamentos Eireli a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **23/10/2025 09:40:12** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa Dautin Blockchain de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Cívil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site **https://www.dautin.com** e informe o código da transação blockchain **0x78acb0fc606da78715c60344fa416e87de2250705a63423b5046a15e7f28e220**.
Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em **https://blockscout.com/etc/mainnet/**

[1] Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.

DAUTIN
BLOCKCHAIN

Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD
EMISSÃO: 06/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.903,60	NF-e Nº: 22640 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.640
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0226.4010.0028.4476

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230026095131 - 06/01/2023 09:42:20

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	06/01/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
22640/1 - 06/01/23 - 6903,60

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
6.105,60	847,73	0,00	0,00	6.903,60

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.903,60

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
157 30049029	DORMEC 100MG CX C/ 500 COMP Marca: IMEC Lote: 0802083 - 23/03/2024 Qtde: 12.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	12,0000	25,0000	0,0000	300,00	300,00	36,00	0,00	12,00	0,00
2829 30039079	LOSEC MUPS 10 MG CX C/ 28 COMP REV Marca: ASTRAZENECA Lote: 99G042E - 30/06/2023 Qtde: 3.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	3,0000	249,2000	0,0000	747,60	747,60	134,57	0,00	18,00	0,00
45 30049099	CINETOL 2MG COM CX 200 COMP Marca: CRISTALIA Lote: 20090452 - 01/09/2023 Qtde: 13.00 Lote: 22010130 - 03/01/2025 Qtde: 2.00 Lista: C1 Numero da FCI: 584A0D51-2159-484E-8D00-DAE98F9AC462	000 5910	CX	15,0000	52,0000	0,0000	780,00	780,00	140,40	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 06/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.903,60	NF-e Nº: 22640 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.640
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO

3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0226.4010.0028.4476

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e

135230026095131 - 06/01/2023 09:42:20

NATUREZA DA OPERAÇÃO

5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

1535 30049099	PREDNISONA 5MG CX C/ 20 COMP Marca: NEO QUIMICA Lote: B22H1039 - 30/08/2025 Qtde: 50.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	50,0000	3,0000	0,0000	150,00	150,00	18,00	0,00	12,00	0,00
1098 30049064	BROMAZEPAM 3MG CX 30 COMP Marca: UNIAO QUIMICA Lote: 2210197 - 31/03/2024 Qtde: 4.00 Lista: B1 Numero da FCI: C625FC81-A30E-4A05-896A-B1D9399AC681	000 5910	CXS	4,0000	4,5000	0,0000	18,00	18,00	2,16	0,00	12,00	0,00
477 30049099	CARBONATO DE LITIO 300MG CX C/ 500 COMP Marca: HIPOLABOR Lote: 0509/21M - 30/06/2023 Qtde: 3.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5910	CX	3,0000	175,0000	0,0000	525,00	525,00	63,00	0,00	12,00	0,00
2255 30049099	OXALATO DE ESCITALOPRAM 10MG CX C/ 30 COMP Marca: TORRENT Lote: BQ37H003 - 30/05/2023 Qtde: 100.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5910	CX	100,0000	7,8000	0,0000	780,00	780,00	93,60	0,00	12,00	0,00
2407 30049099	GLICLAZIDA 30MG CX C/ 30 COMP Marca: EMS Lote: 3D7295 - 03/11/2024 Qtde: 200.00 Numero da FCI: 49402E46-05DE-4838-B4D8-6CC0249F5943	000 5910	CX	200,0000	7,2000	0,0000	1.440,00	1.440,00	172,80	0,00	12,00	0,00
563 30049099	CLORIDRATO DE TRAZODONA 50MG CX C/ 60 COMP Marca: TORRENT Lote: BDR7H020 - 30/09/2023 Qtde: 25.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5910	CX	25,0000	39,0000	0,0000	975,00	975,00	117,00	0,00	12,00	0,00
1236 30049069	CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO 500MG COM REV CT BL X 300 COMP Marca: PRATI, DONADUZZI Lote: 21H675 - 30/08/2023 Qtde: 7.00 Numero da FCI:	040 5910	CX	7,0000	114,0000	0,0000	798,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3180 30049099	LORASLIV 10 MG COM CT BL X 12 COMP Marca: VITAMEDIC Lote: 071431 - 11/08/2024 Qtde: 250.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	250,0000	1,5600	0,0000	390,00	390,00	70,20	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 10/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.450,00	NF-e Nº: 22661 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.661
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0226.6110.0028.5537

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230046244663 - 10/01/2023 12:20:06

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	10/01/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
22661/1 - 10/01/23 - 6450,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
5.850,00	1.026,00	0,00	0,00	6.450,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.450,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2863 30049099	RISPERIDON 1MG/ML SOLUCAO ORAL CX C/10 FRASCOS 30ML Marca: CRISTALIA Lote: 22100613 - 30/10/2024 Qtde: 2.00 Lista: C1 Numero da FCI:	040 5910	CX	2,0000	180,0000	0,0000	360,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2864 30049099	FENOCRIS 40MG/ML SOLUCAO ORAL CX C/10 FRASCOS 20ML Marca: CRISTALIA Lote: 22050565 - 30/05/2024 Qtde: 2.00 Lista: C1 Numero da FCI:	040 5910	CX	2,0000	120,0000	0,0000	240,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1098 30049064	BROMAZEPAM 3MG CX 30 COMP Marca: UNIAO QUIMICA Lote: 2210197 - 30/03/2024 Qtde: 100.00 Lista: B1 Numero da FCI:	000 5910	CXS	100,0000	4,5000	0,0000	450,00	450,00	54,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD EMISSÃO: 10/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.450,00	**NF-e** **Nº: 22661 SÉRIE: 1** **FOLHA: 2/2**

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE **Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI** **RUA MARCOS TAMASSIA, 153** **Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA** **18708-380 Avare - SP** **Fone: (14)3733-2601**	**DANFE** **DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA** 0 - ENTRADA 1 - SAÍDA **1** **Nº 22.661** **SÉRIE: 1** **FOLHA: 2/2**	**CONTROLE FISCO** **CHAVE DE ACESSO** **3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0226.6110.0028.5537** Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora **DADOS DA NF-e** **135230046244663 - 10/01/2023 12:20:06**

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

2862 30049099	DIAMICRON 60MG CX C/ 30 COMP Marca: SERVIER Lote: 3019962 - 30/09/2024 Qtde: 200.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	200,0000	27,0000	0,0000	5.400,00	5.400,00	972,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS	
INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD EMISSÃO: 10/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 7.044,00	**NF-e** **Nº: 22686 SÉRIE: 1** **FOLHA: 1/1**

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.686
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0226.8610.0028.6001

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230048436456 - 10/01/2023 17:21:52

NATUREZA DA OPERAÇÃO			
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC			
INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	10/01/2023
ENDEREÇO		BAIRRO/DISTRITO	CEP	DATA DA SAÍDA
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	FONE / FAX	UF / INSCRIÇÃO ESTADUAL		HORA DA SAÍDA
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO		CEP
MUNICÍPIO		UF	FONE / FAX

FATURA/DUPLICATAS
22686/1 - 09/02/23 - 7044,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
7.044,00	1.267,92	0,00	0,00	7.044,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.044,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	MUNICÍPIO			UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1316 30049099	AGLUCOSE C/ 30 CPR Marca: SIGMA PHARMA Lote: 0 - 31/12/2023 Qtde: 50.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	50,0000	51,6000	0,0000	2.580,00	2.580,00	464,40	0,00	18,00	0,00
1290 30049099	ABLOK PLUS 25MG+12,5MG COM CT BL PLAS INC X 30COMP Marca: BIOLAB SANUS Lote: 0 - 31/12/2023 Qtde: 93.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	93,0000	18,0000	0,0000	1.674,00	1.674,00	301,32	0,00	18,00	0,00
9 30042099	BAMIFIX 300MG CX 20 DRG Marca: CHIESI Lote: 0 - 31/12/2023 Qtde: 90.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	90,0000	31,0000	0,0000	2.790,00	2.790,00	502,20	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 140/2023/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 11/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 7.800,00	NF-e Nº: 22696 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.696
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0226.9610.0028.6253

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230052328068 - 11/01/2023 10:50:31

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	11/01/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
22696/1 - 10/02/23 - 7800,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
7.800,00	1.404,00	0,00	0,00	7.800,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.800,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
262 30049099	VAZIDIN MR 35MG CX C/ 60 COMP Marca: PHARLAB Lote: 3019983 - 31/08/2024 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	100,0000	78,0000	0,0000	7.800,00	7.800,00	1.404,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 008569 - PROCESSO: 1400/2022 - LICITACAO: 75/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 11/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 4.560,00	NF-e Nº: 22700 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.700
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0227.0010.0028.6436

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230054415074 - 11/01/2023 15:37:26

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	11/01/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
22700/1 - 10/02/23 - 4560,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
4.560,00	556,20	0,00	0,00	4.560,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.560,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
8				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
3147 30049069	ALOPURINOL 100MG COM CT BL X 30 COMP Marca: SANDOZ Lote: MN1888 - 31/08/2024 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	100,0000	4,5000	0,0000	450,00	450,00	54,00	0,00	12,00	0,00
1759 30049062	CIMETIDINA 200 MG COM CT BL X 10 COMP Marca: TEUTO Lote: 1037121 - 30/04/2024 Qtde: 600.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	600,0000	4,2000	0,0000	2.520,00	2.520,00	302,40	0,00	12,00	0,00
1346 30045050	DELUMI 3.300 UI/ML FR C/ 10ML Marca: GEOLAB Lote: 2116384 - 30/11/2023 Qtde: 2.00 Numero da FCI:	000 5102	UN	2,0000	50,0000	0,0000	100,00	100,00	18,00	0,00	18,00	0,00
1851 30049099	EZETIMIBA 10MG CX 60 COMP REV Marca: ALTHAIA Lote: 22070233 - 28/06/2025 Qtde: 50.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	50,0000	28,8000	0,0000	1.440,00	1.440,00	172,80	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTORIZACAO DE COMPRAS 000139 PREGAO 75/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD EMISSÃO: 11/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 4.560,00	NF-e Nº: 22700 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.700
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO

3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0227.0010.0028.6436

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e

135230054415074 - 11/01/2023 15:37:26

NATUREZA DA OPERAÇÃO

5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

1327 21069030	ALPHABRIN 2 MG/ML FR C/ 5 ML Marca: GEOLAB Lote: 2108424 - 30/06/2023 Qtde: 2.00 Numero da FCI:	000 5102	UN	2,0000	25,0000	0,0000	50,00	50,00	9,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTORIZACAO DE COMPRAS 000139 PREGAO 75/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 12/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 4.595,40	NF-e Nº: 22715 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.715
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0227.1510.0028.7079

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230059637748 - 12/01/2023 12:14:27

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	12/01/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
22715/1 - 11/02/23 - 4595,40

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
4.595,40	551,45	0,00	0,00	4.595,40

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.595,40

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2407 30049099	GLICLAZIDA 30MG CX C/ 30 COMP Marca: EMS Lote: 3D7295 - 03/11/2024 Qtde: 458.00 Lote: 3D7296 - 04/11/2024 Qtde: 208.00 Numero da FCI: 49402E46-05DE-4838-B4D8-6CC0249F5943	000 5102	CX	666,0000	6,9000	0,0000	4.595,40	4.595,40	551,45	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 219/2023/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD EMISSÃO: 16/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 3.900,00	**NF-e** **Nº: 22768 SÉRIE: 1** **FOLHA: 1/1**

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE **Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI** **RUA MARCOS TAMASSIA, 153** **Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA** **18708-380 Avare - SP** **Fone: (14)3733-2601**	**DANFE** **DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA** 0 - ENTRADA 1 - SAÍDA [1] **Nº 22.768** **SÉRIE: 1** **FOLHA: 1/1**	**CONTROLE FISCO** **CHAVE DE ACESSO** **3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0227.6810.0028.8842** Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora **DADOS DA NF-e** **135230077422859 - 16/01/2023 13:09:50**

NATUREZA DA OPERAÇÃO			
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC			
INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	16/01/2023
ENDEREÇO		BAIRRO/DISTRITO	CEP	DATA DA SAÍDA
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	FONE / FAX	UF / INSCRIÇÃO ESTADUAL		HORA DA SAÍDA
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO		CEP
MUNICÍPIO		UF	FONE / FAX

FATURA/DUPLICATAS
22768/1 - 15/02/23 - 3900,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.900,00	702,00	0,00	0,00	3.900,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.900,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	MUNICÍPIO			UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
262 30049099	VAZIDIN MR 35MG CX C/ 60 COMP Marca: PHARLAB Lote: 3019291 - 30/05/2024 Qtde: 21.00 Lote: 3019714 - 31/07/2024 Qtde: 29.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	50,0000	78,0000	0,0000	3.900,00	3.900,00	702,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTORIZACAO DE COMPRAS 000139 PREGAO 75/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 19/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 3.384,40	NF-e Nº: 22859 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.859
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0228.5910.0029.2021

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230099342296 - 19/01/2023 16:54:01

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	19/01/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
22859/1 - 18/02/23 - 3384,40

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.384,40	609,19	0,00	0,00	3.384,40

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.384,40

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1290 30049099	ABLOK PLUS 25MG+12,5MG COM CT BL PLAS INC X 30COMP Marca: BIOLAB SANUS Lote: 0 - 31/12/2023 Qtde: 53.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	53,0000	18,0000	0,0000	954,00	954,00	171,72	0,00	18,00	0,00
787 30042099	BAMIFIX 600MG CX 20 DRG Marca: CHIESI Lote: 0 - 31/12/2023 Qtde: 49.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	49,0000	49,6000	0,0000	2.430,40	2.430,40	437,47	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 368/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD EMISSÃO: 19/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.373,00	**NF-e** **Nº: 22860 SÉRIE: 1** **FOLHA: 1/1**

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE **Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI** **RUA MARCOS TAMASSIA, 153** **Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA** **18708-380 Avare - SP** **Fone: (14)3733-2601**	**DANFE** **DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA** 0 - ENTRADA 1 - SAÍDA [1] **Nº 22.860** **SÉRIE: 1** **FOLHA: 1/1**	**CONTROLE FISCO** **CHAVE DE ACESSO** **3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0228.6010.0029.2049** Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora **DADOS DA NF-e** **135230099342299 - 19/01/2023 16:54:01**

NATUREZA DA OPERAÇÃO			
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC			
INSCRIÇÃO ESTADUAL 194.163.016.118	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ 11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL PREFEITURA DE ITAI			CNPJ 46.634.200/0001-05	DATA EMISSÃO 19/01/2023
ENDEREÇO PRACA DA BANDEIRA, 1038		BAIRRO/DISTRITO CENTRO	CEP 18730-029	DATA DA SAÍDA
MUNICÍPIO Itai	FONE / FAX (14)3761-9200	UF SP	INSCRIÇÃO ESTADUAL	HORA DA SAÍDA

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO		CEP
MUNICÍPIO		UF	FONE / FAX

FATURA/DUPLICATAS
22860/1 - 18/02/23 - 6373,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
6.373,00	1.147,14	0,00	0,00	6.373,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.373,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	MUNICÍPIO			UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2319 30049099	SOANZA XR 35 MG C/ 30 CPR Marca: ACHE Lote: 0 - 31/12/2023 Qtde: 83.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	83,0000	39,0000	0,0000	3.237,00	3.237,00	582,66	0,00	18,00	0,00
1166 30049099	GALVUS 50MG CX C/ 28 COMP Marca: NOVARTIS Lote: 0 - 31/12/2023 Qtde: 35.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	35,0000	89,6000	0,0000	3.136,00	3.136,00	564,48	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 369/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 20/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 8.745,00	NF-e Nº: 22861 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.861
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0228.6110.0029.2208

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230102224304 - 20/01/2023 08:55:38

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL	CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI	46.634.200/0001-05	20/01/2023

ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO	CEP	DATA DA SAÍDA
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029	

MUNICÍPIO	FONE / FAX	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL	HORA DA SAÍDA
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL	CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL

ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO	CEP

MUNICÍPIO	UF	FONE / FAX

FATURA/DUPLICATAS
22861/1 - 20/01/23 - 8745,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
8.745,00	1.049,40	0,00	0,00	8.745,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8.745,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
273 30049099	ALPRAZOLAM 1MG COM CT BL X 30 COMP Marca: GENERICOS GERMED Lote: 207277 - 30/10/2023 Qtde: 200.00 Lista: B1 Numero da FCI:	000 5910	CX	200,0000	3,9000	0,0000	780,00	780,00	93,60	0,00	12,00	0,00
1711 30049099	ALPRAZOLAM 0,5MG CX C/30 COMP Marca: MEDLEY Lote: BKP06218 - 30/04/2023 Qtde: 56.00 Lote: BKP13366 - 30/10/2023 Qtde: 144.00 Lista: B1 Numero da FCI:	000 5910	CX	200,0000	3,0000	0,0000	600,00	600,00	72,00	0,00	12,00	0,00
687 30049099	ACICLOVIR 200MG CX C/ 450 COMP Marca: PRATI, DONADUZZI Lote: 21G790 - 09/07/2023 Qtde: 1.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	1,0000	135,0000	0,0000	135,00	135,00	16,20	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD EMISSÃO: 20/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 8.745,00	NF-e Nº: 22861 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.861
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0228.6110.0029.2208

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230102224304 - 20/01/2023 08:55:38

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

645 30049099	CLORIDRATO DE DULOXETINA 60MG CX C/30 CAPS Marca: NOVA QUIMICA Lote: 2Z9295 - 19/08/2024 Qtde: 50.00 Lista: C1 Numero da FCI: 314B5E3D-DA7B-4307-A1D4-C632A80AEA67	000 5910	CX	50,0000	96,0000	0,0000	4.800,00	4.800,00	576,00	0,00	12,00	0,00
1231 30049099	UNINALTREX 50MG CX C/ 30 COMP Marca: GENOM Lote: 2228104 - 31/07/2024 Qtde: 18.00 Lista: C1 Numero da FCI: 194FF95C-2EA2-4DDA-BBE6-0FE5E44C7883	000 5910	CX	18,0000	135,0000	0,0000	2.430,00	2.430,00	291,60	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD
EMISSÃO: 20/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 1.800,00	NF-e Nº: 22894 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.894
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0228.9410.0029.2764

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230103936801 - 20/01/2023 13:01:41

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	20/01/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
22894/1 - 20/01/23 - 1800,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.800,00	324,00	0,00	0,00	1.800,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.800,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
941 30049099	DEPAKOTE SPRINKLE 125MG CAP GEL X 60 COMP Marca: ABBOTT Lote: 1192039 - 11/03/2024 Qtde: 25.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	25,0000	72,0000	0,0000	1.800,00	1.800,00	324,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTORIZACAO DE COMPRAS 000138 PREGAO 75/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 25/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 2.017,50	NF-e Nº: 22957 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.957
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0229.5710.0029.4602

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230126226428 - 25/01/2023 08:13:14

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	25/01/2023
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
22957/1 - 24/02/23 - 2017,50

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
877,50	105,30	0,00	0,00	2.017,50

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.017,50

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2570 30049099	BUDESONIDA 32MCG CX C/ 1 FRASCO Marca: EMS GENERICO Lote: 3A5820 - 03/12/2024 Qtde: 16.00 Lote: 3F4350 - 16/12/2024 Qtde: 60.00 Numero da FCI:	040 5102	FR	76,0000	15,0000	0,0000	1.140,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
953 30049099	IVERMECTINA 6MG COM CT BL X 500 COMP Marca: VITAMEDIC Lote: 062196 - 26/04/2023 Qtde: 3.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	3,0000	292,5000	0,0000	877,50	877,50	105,30	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 000627 - PROCESSO: 1400/2022 - LICITACAO: 75/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD
EMISSÃO: 25/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 7.410,00	NF-e Nº: 22975 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 22.975
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0229.7510.0029.5135

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230128343991 - 25/01/2023 13:53:12

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	25/01/2023
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
22975/1 - 25/01/23 - 7410,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
7.410,00	1.333,80	0,00	0,00	7.410,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.410,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
262 30049099	VAZIDIN MR 35MG CX C/ 60 COMP Marca: PHARLAB Lote: 3019983 - 30/08/2024 Qtde: 95.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	95,0000	78,0000	0,0000	7.410,00	7.410,00	1.333,80	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTORIZACAO DE COMPRAS 000138 PREGAO 75/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 26/01/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.052,10	NF-e Nº: 23000 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.000
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0230.0010.0029.5709

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230132652870 - 26/01/2023 09:26:55

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	26/01/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
23000/1 - 25/02/23 - 6052,10

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
6.052,10	987,92	0,00	0,00	6.052,10

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.052,10

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2520 30045090	SIGMATRIOL 0,25MCG CAP MOLE CT FR X 90 COMP Marca: GERMED Lote: 0 - 31/12/2023 Qtde: 11.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	11,0000	260,1000	0,0000	2.861,10	2.861,10	515,00	0,00	18,00	0,00
1633 30049099	DELTALAB 0,2MG/ML LOCAO FRASCO DE 100ML Marca: MULTILAB Lote: 0 - 31/12/2023 Qtde: 300.00 Numero da FCI:	000 5102	FR	300,0000	5,0000	0,0000	1.500,00	1.500,00	270,00	0,00	18,00	0,00
3986 30049099	DEXAMETASONA+SULF.DE NEOMICINA+SULF. DE POLIMIXINA B 0,1%+0,35%+6.000UI CX C/ 1 FRASCO DE 5ML Marca: GEOLAB Lote: 0 - 31/12/2023 Qtde: 175.00 Lote: 2102525 - 28/02/2023 Qtde: 3.00 Lote: 2108813 - 30/06/2023 Qtde: 12.00 Numero da FCI:	000 5102	FR	190,0000	8,9000	0,0000	1.691,00	1.691,00	202,92	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 626/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 07/02/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 4.481,20	NF-e Nº: 23325 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.325
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0211.1950.5700.0100.5500.1000.0233.2510.0030.4316

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230201079562 - 07/02/2023 18:09:43

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	07/02/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
23325/1 - 09/03/23 - 4481,20

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.481,20	261,74	0,00	0,00	4.481,20

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.481,20

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2907 30049042	SUPRELLE 0,5MG+ 1,0MG CX C/ 28 COMP Marca: BIOLAB Lote: 00 - 31/12/2023 Qtde: 2.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	2,0000	40,6000	0,0000	81,20	81,20	9,74	0,00	12,00	0,00
506 30049099	OTOSPORIN 10MG+5MG+10.000UI/ML CX C/ 1 FRASCO DE 10ML Marca: FARMOQUIMICA Lote: 00 - 31/12/2023 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	000 5102	FR	100,0000	14,0000	0,0000	1.400,00	1.400,00	252,00	0,00	18,00	0,00
2538 30049099	NOVOLIN R PENFILL 100UI CX REFIL X 3ML Marca: NOVO NORDISK Lote: 00 - 31/12/2023 Qtde: 200.00 Numero da FCI:	040 5102	REF	200,0000	15,0000	0,0000	3.000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 798 - PROCESSO: 1400/2022 - LICITACAO: 75/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 08/02/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 7.148,00	NF-e Nº: 23341 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.341
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0211.1950.5700.0100.5500.1000.0233.4110.0030.4816

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230205747933 - 08/02/2023 13:05:55

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	08/02/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
23341/1 - 08/02/23 - 7148,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
4.328,00	531,36	0,00	0,00	7.148,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.148,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2000 30049099	MIRTAZAPINA 30MG CX C/ 30 COMP Marca: PHARLAB Lote: MP3021031A - 30/09/2023 Qtde: 43.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	43,0000	36,0000	0,0000	1.548,00	1.548,00	185,76	0,00	12,00	0,00
2255 30049099	OXALATO DE ESCITALOPRAM 10MG CX C/ 30 COMP Marca: TORRENT Lote: BQ37H003 - 30/05/2023 Qtde: 200.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	200,0000	6,9000	0,0000	1.380,00	1.380,00	165,60	0,00	12,00	0,00
3966 30049099	RISPERIDONA 2MG COM REV CT BL X 300 COMP Marca: PRATI, DONADUZZI Lote: 22G12M - 30/07/2024 Qtde: 2.00 Lista: C1 Numero da FCI:	040 5102	CX	2,0000	60,0000	0,0000	120,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 08/02/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 7.148,00	NF-e Nº: 23341 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.341
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO

3523.0211.1950.5700.0100.5500.1000.0233.4110.0030.4816

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e

135230205747933 - 08/02/2023 13:05:55

NATUREZA DA OPERAÇÃO

5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

625 30049099	TOPIRAMATO 25MG CX C/60 COMP Marca: EMS GENERICO Lote: 3A6609 - 12/06/2024 Qtde: 100.00 Lista: C1 Numero da FCI: B600E4E7-351E-48D9-BA8F-67731178E4BD	040 5102	CX	100,0000	12,0000	0,0000	1.200,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
487 30049099	TOPIRAMATO 50MG CX C/60 COMP Marca: EMS GENERICO Lote: 2E6768 - 06/03/2023 Qtde: 100.00 Lista: C1 Numero da FCI:	040 5102	CX	100,0000	15,0000	0,0000	1.500,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
45 30049099	CINETOL 2MG COM CX 200 COMP Marca: CRISTALIA Lote: 22010130 - 03/01/2025 Qtde: 4.00 Lista: C1 Numero da FCI: 584A0D51-2159-484E-8D00-DAE98F9AC462	000 5102	CX	4,0000	50,0000	0,0000	200,00	200,00	36,00	0,00	18,00	0,00
2816 30049099	TRAMADOL CLORIDRATO 100MG/2ML CX C/ 60 AMPOLA 2ML Marca: TEUTO Lote: 9069475 - 30/09/2024 Qtde: 4.00 Lista: A2 Numero da FCI:	000 5102	CX	4,0000	300,0000	0,0000	1.200,00	1.200,00	144,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD
EMISSÃO: 10/02/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 9.746,40	NF-e Nº: 23415 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.415
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0211.1950.5700.0100.5500.1000.0234.1510.0030.6342

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230217022556 - 10/02/2023 08:26:44

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	10/02/2023
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
23415/1 - 12/03/23 - 9746,40

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
9.746,40	1.754,35	0,00	0,00	9.746,40

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9.746,40

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
262 30049099	VAZIDIN MR 35MG CX C/ 60 COMP Marca: PHARLAB Lote: 3019983 - 30/08/2024 Qtde: 124.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	124,0000	78,6000	0,0000	9.746,40	9.746,40	1.754,35	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 219/2023/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 10/02/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 3.584,00	NF-e Nº: 23432 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.432
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0211.1950.5700.0100.5500.1000.0234.3210.0030.6599

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230218254567 - 10/02/2023 10:52:08

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	10/02/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
23432/1 - 12/03/23 - 3584,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.584,00	645,12	0,00	0,00	3.584,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.584,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1166 30049099	GALVUS 50MG CX C/ 28 COMP Marca: NOVARTIS Lote: B59IU4 - 30/06/2024 Qtde: 40.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	40,0000	89,6000	0,0000	3.584,00	3.584,00	645,12	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTORIZACAO DE COMPRAS 000139 PREGAO 75/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD			
EMISSÃO: 14/02/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.541,38	NF-e Nº: 23500 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.500
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0211.1950.5700.0100.5500.1000.0235.0010.0030.8364

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230235989704 - 14/02/2023 09:04:40

NATUREZA DA OPERAÇÃO			
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC			
INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	14/02/2023
ENDEREÇO		BAIRRO/DISTRITO	CEP	DATA DA SAÍDA
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	FONE / FAX	UF / INSCRIÇÃO ESTADUAL		HORA DA SAÍDA
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO		CEP
MUNICÍPIO		UF	FONE / FAX

FATURA/DUPLICATAS
23500/1 - 16/03/23 - 6541,38

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
0,00	0,00	0,00	0,00	6.541,38

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.541,38

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1685 30049099	BASAGLAR 100 UI/ML CANETA DE 3ML Marca: ELI LILLY Lote: D507946G - 28/02/2024 Qtde: 35.00 Lote: D507946G - 29/02/2024 Qtde: 87.00 Numero da FCI:	040 5102	CNT	122,0000	48,2900	0,0000	5.891,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
466 30049099	HUMALOG 100UI/ML FRASCO AMPOLA DE 10ML Marca: LILLY Lote: D538817E - 31/07/2025 Qtde: 5.00 Numero da FCI:	040 5102	AMP	5,0000	130,0000	0,0000	650,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTORIZACAO DE COMPRAS 001077 PREGAO 75/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 17/02/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 3.700,00	NF-e Nº: 23641 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.641
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0211.1950.5700.0100.5500.1000.0236.4110.0031.2319

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230258183895 - 17/02/2023 13:59:03

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	17/02/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
23641/1 - 19/03/23 - 3700,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
0,00	0,00	0,00	0,00	3.700,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.700,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ . IPI
462 30049099	HUMALOG KWIKPEN 100UI/ML CX C/01 CANETA DE 3ML Marca: LILLY Lote: D490287D - 28/02/2025 Qtde: 74.00 Numero da FCI:	040 5102	CNT	74,0000	50,0000	0,0000	3.700,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTORIZACAO DE COMPRAS 001077 PREGAO 75/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 17/02/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 3.200,00	NF-e Nº: 23661 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.661
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0211.1950.5700.0100.5500.1000.0236.6110.0031.2656

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230258797498 - 17/02/2023 15:25:06

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	17/02/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO	**UF**		**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
23661/1 - 19/03/23 - 3200,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.200,00	576,00	0,00	0,00	3.200,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.200,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
545 30049099	SULPAN 25/1MG CX C/20 CAPS Marca: MANTECORP/FARMASA Lote: CRA08752 - 30/11/2024 Qtde: 100.00 Lista: B1 Numero da FCI:	000 5102	CX	100,0000	32,0000	0,0000	3.200,00	3.200,00	576,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTORIZACAO DE COMPRAS 000137 PREGAO 75/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD EMISSÃO: 22/02/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 3.720,00	**NF-e** **Nº: 23681 SÉRIE: 1** **FOLHA: 1/1**

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE **Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI** **RUA MARCOS TAMASSIA, 153** **Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA** **18708-380 Avare - SP** **Fone: (14)3733-2601**	**DANFE** **DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA** 0 - ENTRADA 1 - SAÍDA [1] **Nº 23.681** **SÉRIE: 1** **FOLHA: 1/1**	**CONTROLE FISCO** **CHAVE DE ACESSO** **3523.0211.1950.5700.0100.5500.1000.0236.8110.0031.3132** Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora **DADOS DA NF-e** **135230274227043 - 22/02/2023 09:43:34**

NATUREZA DA OPERAÇÃO			
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC			
INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	22/02/2023
ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO	CEP		DATA DA SAÍDA
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	FONE / FAX	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL	HORA DA SAÍDA
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO		CEP
MUNICÍPIO		UF	FONE / FAX

FATURA/DUPLICATAS
23681/1 - 24/03/23 - 3720,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.720,00	669,60	0,00	0,00	3.720,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.720,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	MUNICÍPIO			UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
3				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
787 30042099	BAMIFIX 600MG CX 20 DRG Marca: CHIESI Lote: 1140221 - 30/09/2023 Qtde: 1.00 Lote: 1160189 - 28/02/2024 Qtde: 59.00 Lote: 1160404 - 28/02/2024 Qtde: 15.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	75,0000	49,6000	0,0000	3.720,00	3.720,00	669,60	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTORIZACAO DE COMPRAS 001076 PREGAO 76/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD
EMISSÃO: 27/02/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 4.174,20	NF-e Nº: 23784 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.784
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0211.1950.5700.0100.5500.1000.0237.8410.0031.5949

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230299119974 - 27/02/2023 09:45:50

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	27/02/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
23784/1 - 29/03/23 - 4174,20

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
4.174,20	665,68	0,00	0,00	4.174,20

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.174,20

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2028 30049062	CIMETIDINA 200 MG COM CT BL X 20 COMP Marca: TEUTO Lote: 0 - 30/11/2023 Qtde: 170.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	170,0000	8,4000	0,0000	1.428,00	1.428,00	171,36	0,00	12,00	0,00
100 30049069	ATENSINA 0,200MG CX C/ 30 COMP Marca: BOEHRINGER Lote: 0 - 30/11/2023 Qtde: 199.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	199,0000	13,8000	0,0000	2.746,20	2.746,20	494,32	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 1414/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 27/02/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 7.165,00	NF-e Nº: 23785 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.785
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0211.1950.5700.0100.5500.1000.0237.8510.0031.5954

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230299119980 - 27/02/2023 09:45:50

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	27/02/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZAO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
23785/1 - 29/03/23 - 7165,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CALCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CALCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
7.165,00	1.289,70	0,00	0,00	7.165,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.165,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEICULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
152 30049042	ABLOK PLUS 25MG+12,5MG CX C/ 60 COMP Marca: BIOLAB Lote: 0 - 30/11/2023 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	100,0000	36,0000	0,0000	3.600,00	3.600,00	648,00	0,00	18,00	0,00
9 30042099	BAMIFIX 300MG CX 20 DRG Marca: CHIESI Lote: 0 - 30/11/2023 Qtde: 115.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	115,0000	31,0000	0,0000	3.565,00	3.565,00	641,70	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR FORN 1413/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 01/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 4.650,00	NF-e Nº: 23855 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.855
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0238.5510.0031.7990

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230315838860 - 01/03/2023 15:16:21

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	01/03/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
23855/1 - 31/03/23 - 4650,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
4.650,00	837,00	0,00	0,00	4.650,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.650,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
6				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
9 30042099	BAMIFIX 300MG CX 20 DRG Marca: CHIESI Lote: 1163104 - 07/11/2024 Qtde: 150.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	150,0000	31,0000	0,0000	4.650,00	4.650,00	837,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTORIZACAO DE COMPRAS 001076 PREGAO 76/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD			
EMISSÃO: 02/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 23.128,00	**NF-e** **Nº: 23892 SÉRIE: 1** **FOLHA: 1/1**

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.892
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0238.9210.0031.8485

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230319578414 - 02/03/2023 08:58:17

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	02/03/2023
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
23892/1 - 01/04/23 - 23128,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
23.128,00	4.163,04	0,00	0,00	23.128,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	23.128,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2844 30049099	PONDERA 40MG CX C/ 20 COMP Marca: EUROFARMA Lote: 761849 - 01/11/2024 Qtde: 3.00 Lote: 825800 - 01/11/2025 Qtde: 115.00 Lista: C1 Numero da FCI: 97C41857-E25B-4562-959B-B0B7BFE2BABD	000 5102	CX	118,0000	196,0000	0,0000	23.128,00	23.128,00	4.163,04	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 001316 - PROCESSO: 1400/2022 - LICITACAO: 75/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD EMISSÃO: 03/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 4.900,00	**NF-e** **Nº: 23972 SÉRIE: 1** **FOLHA: 1/1**

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.972
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0239.7210.0032.0156

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230329054213 - 03/03/2023 15:07:47

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	03/03/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
23972/1 - 02/04/23 - 4900,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
4.900,00	882,00	0,00	0,00	4.900,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.900,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2844 30049099	PONDERA 40MG CX C/ 20 COMP Marca: EUROFARMA Lote: 825800 - 01/11/2025 Qtde: 25.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	25,0000	196,0000	0,0000	4.900,00	4.900,00	882,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 001316 - PROCESSO: 1400/2022 - LICITACAO: 75/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 03/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 4.570,30	NF-e Nº: 23974 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.974
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0239.7410.0032.0207

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230329054218 - 03/03/2023 15:07:47

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	03/03/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
23974/1 - 02/04/23 - 4570,30

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
1.840,00	302,40	0,00	0,00	4.570,30

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.570,30

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
698 30049099	SLOW K 600MG CX C/ 20 COMP Marca: UNIAO QUIMICA Lote: 2243981 - 30/11/2024 Qtde: 41.00 Lote: 2243981 - 30/11/2024 Qtde: 59.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	100,0000	13,6000	0,0000	1.360,00	1.360,00	244,80	0,00	18,00	0,00
2675 30049099	DIVALPROATO DE SODIO ER 500MG COM REV LIB CX 30 COMP Marca: ABBOTT Lote: 1179035 - 19/03/2024 Qtde: 10.00 Lista: C1 Numero da FCI: B481933A-E29F-49C2-AB9F-3A02273B8A24	000 5102	CXS	10,0000	48,0000	0,0000	480,00	480,00	57,60	0,00	12,00	0,00
139 30043981	LEVOTIROXINA SODICA 75MCG CX C/ 30 COMP Marca: MERCK Lote: BR147136 - 31/05/2024 Qtde: 337.00 Numero da FCI:	040 5102	CX	337,0000	6,9000	0,0000	2.325,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 1532 - PROCESSO: 1400/2022/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD EMISSÃO: 03/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 4.570,30	NF-e Nº: 23974 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 23.974
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO

3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0239.7410.0032.0207

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e

135230329054218 - 03/03/2023 15:07:47

NATUREZA DA OPERAÇÃO

5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

751 30049099	LEVOTIROXINA SODICA 88MCG CX C/ 30 COMP Marca: MERCK Lote: BR143260 - 31/01/2024 Qtde: 15.00 Lote: BR144814 - 30/04/2024 Qtde: 35.00 Numero da FCI: 41881C89-D9D0-4F0F-8906-60B082E84332	040 5102	CX	50,0000	8,1000	0,0000	405,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 1532 - PROCESSO: 1400/2022/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 07/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 5.160,00	NF-e Nº: 24022 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 24.022
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0240.2210.0032.1342

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230345050990 - 07/03/2023 08:55:54

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	07/03/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
24022/1 - 06/04/23 - 5160,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
5.160,00	619,20	0,00	0,00	5.160,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5.160,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
3				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2920 30049099	DIVALPROATO DE SODIO 500MG CX 30 COMP Marca: RANBAXY Lote: SKZ0814 - 30/05/2024 Qtde: 40.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	40,0000	48,0000	0,0000	1.920,00	1.920,00	230,40	0,00	12,00	0,00
3022 30049079	MESILATO DE DOXAZOSINA 4MG CX C/ 30 COMP Marca: CIMED Lote: 2301772 - 30/01/2025 Qtde: 400.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	400,0000	8,1000	0,0000	3.240,00	3.240,00	388,80	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 1532 - PROCESSO: 1400/2022/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 09/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 3.708,00	NF-e Nº: 24111 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 24.111
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0241.1110.0032.3800

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230361532741 - 09/03/2023 13:29:25

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	09/03/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
24111/1 - 08/04/23 - 3708,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.708,00	473,04	0,00	0,00	3.708,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.708,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
2				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2086 21069030	ESCOPOLAMINA + DIPIRONA 4+500MG/ML CX C/ 100 AMP 5ML Marca: HIPOLABOR Lote: H-133/22 - 30/09/2024 Qtde: 1.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	1,0000	360,0000	0,0000	360,00	360,00	43,20	0,00	12,00	0,00
1851 30049099	EZETIMIBA 10MG CX 60 COMP REV Marca: ALTHAIA Lote: 22090140 - 30/08/2025 Qtde: 95.00 Lote: 22100216 - 11/10/2025 Qtde: 5.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	100,0000	28,8000	0,0000	2.880,00	2.880,00	345,60	0,00	12,00	0,00
3081 30049099	ENXAK 1MG+350MG+100MG COM CT BL X 12 COMP Marca: CAZI Lote: 22.334 - 31/10/2025 Qtde: 30.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	30,0000	15,6000	0,0000	468,00	468,00	84,24	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 001744 - PROCESSO: 1400/2022 - LICITACAO: 75/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 09/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.578,72	NF-e Nº: 24122 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 24.122
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0241.2210.0032.3910

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230362228721 - 09/03/2023 14:59:23

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	09/03/2023
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
24122/1 - 08/04/23 - 6578,72

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
6.578,72	901,74	0,00	0,00	6.578,72

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.578,72

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
5				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
698 30049099	SLOW K 600MG CX C/ 20 COMP Marca: UNIAO QUIMICA Lote: 2243981 - 30/11/2024 Qtde: 41.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	41,0000	13,6000	0,0000	557,60	557,60	100,37	0,00	18,00	0,00
2318 30049042	CLORTALIDONA 50MG CX C/ 28 COMP Marca: VITAMEDIC Lote: 069132 - 06/05/2024 Qtde: 132.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	132,0000	6,1600	0,0000	813,12	813,12	97,57	0,00	12,00	0,00
130 30049049	XIGDUO XR 10MG+1.000MG CX C/ 30 COMP Marca: ASTRAZENECA Lote: PK0055 - 31/05/2024 Qtde: 1.00 Lote: PK0119 - 30/05/2024 Qtde: 1.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	2,0000	192,0000	0,0000	384,00	384,00	69,12	0,00	18,00	0,00
1754 30049099	ALGY FLANDERIL 300MG CX C/ 500 COMP Marca: VITAMEDIC Lote: 075205 - 03/01/2025 Qtde: 12.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	12,0000	77,5000	0,0000	930,00	930,00	167,40	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 001742 - PROCESSO: 1400/2022 - LICITACAO: 75/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD EMISSÃO: 09/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.578,72	**NF-e** **Nº: 24122 SÉRIE: 1** **FOLHA: 2/2**

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE **Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI** **RUA MARCOS TAMASSIA, 153** **Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA** **18708-380 Avare - SP** **Fone: (14)3733-2601**	**DANFE** **DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA** 0 - ENTRADA 1 - SAÍDA **1** **Nº 24.122** **SÉRIE: 1** **FOLHA: 2/2**	**CONTROLE FISCO** **CHAVE DE ACESSO** **3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0241.2210.0032.3910** Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora **DADOS DA NF-e** **135230362228721 - 09/03/2023 14:59:23**

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

2359 30049099	MALEATO DE LEVOMEPROMAZINA 100MG CX 500 COMP Marca: HIPOLABOR Lote: 0909/22M - 31/07/2024 Qtde: 12.00 Lista: C1 Numero da FCI: 4F6952A1-B96A-487E-902B-EDA23D9E9784	000 5102	CX	12,0000	324,5000	0,0000	3.894,00	3.894,00	467,28	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 001742 - PROCESSO: 1400/2022 - LICITACAO: 75/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 14/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 3.772,00	NF-e Nº: 24219 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 24.219
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0242.1910.0032.5742

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230386821139 - 14/03/2023 11:24:45

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	14/03/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
24219/1 - 14/03/23 - 3772,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.100,00	486,00	0,00	0,00	3.772,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.772,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1322 30049099	TOPIRAMATO 100MG COM REV CT BL PLAS OPC X 60 COMP Marca: GENERICOS GERMED Lote: 3D9482 - 30/10/2024 Qtde: 14.00 Lista: C1 Numero da FCI: A5A4251A-B31A-44B3-AD34-AC9813404A74	040 5910	CX	14,0000	48,0000	0,0000	672,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3023 30049099	CLORIDRATO DE PAROXETINA 20MG CX C/ 30 COMP Marca: ZYDUS Lote: M208090 - 30/06/2025 Qtde: 100.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5910	CX	100,0000	12,0000	0,0000	1.200,00	1.200,00	144,00	0,00	12,00	0,00
45 30049099	CINETOL 2MG COM CX 200 COMP Marca: CRISTALIA Lote: 22090106 - 30/09/2025 Qtde: 30.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5910	CX	30,0000	60,0000	0,0000	1.800,00	1.800,00	324,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
TROCA/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD EMISSÃO: 14/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 3.772,00	NF-e Nº: 24219 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 24.219
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO

3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0242.1910.0032.5742

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e

135230386821139 - 14/03/2023 11:24:45

NATUREZA DA OPERAÇÃO

5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

89 30049099	TRAMADON RETARD 100MG CX 10 COMP Marca: CRISTALIA Lote: 21040237 - 30/04/2023 Qtde: 20.00 Lista: A2 Numero da FCI:	000 5910	CX	20,0000	5,0000	0,0000	100,00	100,00	18,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
TROCA/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 23/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 3.776,40	NF-e Nº: 24437 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 24.437
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0244.3710.0033.1393

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230440857431 - 23/03/2023 08:42:59

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	23/03/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
24437/1 - 22/04/23 - 3776,40

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.390,40	430,27	0,00	0,00	3.776,40

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.776,40

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
724 30049099	ISORDIL 10MG COM CT BL X 30 COMP Marca: SIGMA PHARMA Lote: 000 - 31/12/2023 Qtde: 96.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	96,0000	9,9000	0,0000	950,40	950,40	171,07	0,00	18,00	0,00
1227 30049099	CLENIL 200 MCG SPRAY ORAL Marca: CHIESI Lote: 000 - 31/12/2023 Qtde: 22.00 Numero da FCI:	040 5102	CX	22,0000	63,0000	0,0000	1.386,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
302 30049059	ZETERINA 10MG CX C/ 60 COMP Marca: ALTHAIA Lote: 000 - 31/12/2023 Qtde: 50.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	50,0000	28,8000	0,0000	1.440,00	1.440,00	259,20	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 2106/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD EMISSÃO: 23/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 2.740,00	**NF-e** **Nº: 24453 SÉRIE: 1** **FOLHA: 1/1**

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 24.453
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0244.5310.0033.1761

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230442132345 - 23/03/2023 11:14:48

NATUREZA DA OPERAÇÃO			
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC			
INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	23/03/2023
ENDEREÇO		BAIRRO/DISTRITO	CEP	DATA DA SAÍDA
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	FONE / FAX	UF / INSCRIÇÃO ESTADUAL		HORA DA SAÍDA
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL	CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO	CEP
MUNICÍPIO	UF	FONE / FAX

FATURA/DUPLICATAS
24453/1 - 22/04/23 - 2740,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.740,00	493,20	0,00	0,00	2.740,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.740,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	MUNICÍPIO			UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
768 30049099	DAFORIN 20MG/ML FRASCO DE 20ML Marca: SIGMA PHARMA Lote: 3F3746 - 16/12/2025 Qtde: 50.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	50,0000	54,8000	0,0000	2.740,00	2.740,00	493,20	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 001948 - PROCESSO: 1400/2022 - LICITACAO: 75/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 28/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 2.408,00	NF-e Nº: 24551 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 24.551
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0245.5110.0033.4400

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230466345129 - 28/03/2023 10:35:09

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL	CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI	46.634.200/0001-05	28/03/2023

ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO	CEP	DATA DA SAÍDA
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029	

MUNICÍPIO	FONE / FAX	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL	HORA DA SAÍDA
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL	CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL

ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO	CEP

MUNICÍPIO	UF	FONE / FAX

FATURA/DUPLICATAS
24551/1 - 27/04/23 - 2408,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
2.408,00	414,24	0,00	0,00	2.408,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.408,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1290 30049099	ABLOK PLUS 25MG+12,5MG COM CT BL PLAS INC X 30COMP Marca: BIOLAB SANUS Lote: 000 - 31/12/2023 Qtde: 116.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	116,0000	18,0000	0,0000	2.088,00	2.088,00	375,84	0,00	18,00	0,00
1111 30049069	BROMOPRIDA GOTAS 20 ML Marca: MARIOL Lote: 000 - 31/12/2023 Qtde: 200.00 Numero da FCI:	000 5102	FR	200,0000	1,6000	0,0000	320,00	320,00	38,40	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 2286/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 30/03/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 4.406,40	NF-e Nº: 24590 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 24.590
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0245.9010.0033.5472

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230479298256 - 30/03/2023 09:24:47

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	30/03/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL	CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**
MUNICÍPIO	**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
24590/1 - 30/03/23 - 4406,40

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
4.406,40	793,15	0,00	0,00	4.406,40

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.406,40

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
561 30049099	DIMORF 10 MG CX C/50 COMP Marca: CRISTALIA Lote: 22100139 - 31/10/2024 Qtde: 8.00 Lista: A1 Numero da FCI: 3A4B4627-2C6D-4E61-A791-BAB9D57E6E15	000 5910	CX	8,0000	50,8000	0,0000	406,40	406,40	73,15	0,00	18,00	0,00
2959 30049099	NITRAPAN 5MG CX C/ 200 COMP Marca: CRISTALIA Lote: 21100364 - 30/10/2024 Qtde: 40.00 Lista: B1 Numero da FCI:	000 5910	CX	40,0000	100,0000	0,0000	4.000,00	4.000,00	720,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 05/04/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 5.480,00	NF-e Nº: 24759 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 24.759
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0411.1950.5700.0100.5500.1000.0247.5910.0033.9707

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230515639464 - 05/04/2023 14:09:48

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	05/04/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
24759/1 - 05/05/23 - 5480,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
5.480,00	986,40	0,00	0,00	5.480,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5.480,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
768 30049099	DAFORIN 20MG/ML FRASCO DE 20ML Marca: SIGMA PHARMA Lote: 3F3746 - 16/12/2025 Qtde: 100.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	100,0000	54,8000	0,0000	5.480,00	5.480,00	986,40	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 002285 - PROCESSO: 1400/2022 - LICITACAO: 75/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 11/04/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 5.176,00	NF-e Nº: 24852 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 24.852
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0411.1950.5700.0100.5500.1000.0248.5210.0034.2036

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230543094671 - 11/04/2023 10:28:47

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	11/04/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO	**UF**		**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
24852/1 - 11/05/23 - 5176,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
5.176,00	931,68	0,00	0,00	5.176,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5.176,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
3142 30049099	ACARBOSE 100 MG C/ 10 CPR Marca: SIGMA PHARMA Lote: 000 - 31/12/2023 Qtde: 200.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	200,0000	17,2000	0,0000	3.440,00	3.440,00	619,20	0,00	18,00	0,00
787 30042099	BAMIFIX 600MG CX 20 DRG Marca: CHIESI Lote: 000 - 31/12/2023 Qtde: 35.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	35,0000	49,6000	0,0000	1.736,00	1.736,00	312,48	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 2493/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD
EMISSÃO: 12/04/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 10.052,40	NF-e Nº: 24917 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 24.917
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0411.1950.5700.0100.5500.1000.0249.1710.0034.3667

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230552404455 - 12/04/2023 14:54:58

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	12/04/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
24917/1 - 12/05/23 - 10052,40

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
10.052,40	1.269,29	0,00	0,00	10.052,40

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10.052,40

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
4				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
806 30049037	BACINA 250UI + 5 MG/G POM DERM 15 G Marca: BELFAR Lote: 032025 - 28/02/2024 Qtde: 300.00 Numero da FCI:	000 5102	UN	300,0000	3,5000	0,0000	1.050,00	1.050,00	189,00	0,00	18,00	0,00
1704 30049059	ORLISTATE 120MG C X C/ 42 COMP Marca: NEO QUIMICA Lote: B22H2314 - 31/08/2024 Qtde: 4.00 Numero da FCI: E8F57FAF-C70C-40EC-9F03-04AAC267AA05	000 5102	CX	4,0000	75,6000	0,0000	302,40	302,40	36,29	0,00	12,00	0,00
3917 30049099	OXCARBAZEPINA 300MG COM REV CT BL X 30 COMP Marca: UNIAO QUIMICA Lote: 2243825 - 31/05/2024 Qtde: 100.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	100,0000	30,0000	0,0000	3.000,00	3.000,00	360,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 002663 - PROCESSO: 1400/2022 -/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD EMISSÃO: 12/04/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 10.052,40	**NF-e** **Nº: 24917 SÉRIE: 1** **FOLHA: 2/2**

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE **Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI** **RUA MARCOS TAMASSIA, 153** **Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA** **18708-380 Avare - SP** **Fone: (14)3733-2601**	**DANFE** **DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA** 0 - ENTRADA 1 - SAÍDA **1** **Nº 24.917** **SÉRIE: 1** **FOLHA: 2/2**	**CONTROLE FISCO** **CHAVE DE ACESSO** **3523.0411.1950.5700.0100.5500.1000.0249.1710.0034.3667** Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora **DADOS DA NF-e** **135230552404455 - 12/04/2023 14:54:58**

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

3916 30049099	OXCARBAZEPINA 600MG CX C/ 30 COMP Marca: UNIAO QUIMICA Lote: 2254856 - 31/12/2024 Qtde: 100.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	100,0000	57,0000	0,0000	5.700,00	5.700,00	684,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 002663 - PROCESSO: 1400/2022 -/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD
EMISSÃO: 17/04/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 3.222,60	NF-e Nº: 25007 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 25.007
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0411.1950.5700.0100.5500.1000.0250.0710.0034.5855

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230578130937 - 17/04/2023 13:32:25

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	17/04/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
25007/1 - 17/05/23 - 3222,60

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
3.222,60	580,07	0,00	0,00	3.222,60

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.222,60

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2089 30049099	SOANZA XR 35 MG C/ 60 CPR Marca: ACHE Lote: 2213062 - 04/11/2024 Qtde: 41.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	41,0000	78,6000	0,0000	3.222,60	3.222,60	580,07	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 002762 - P.E: 1698/2022/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 19/04/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 1.500,00	NF-e Nº: 25077 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 25.077
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0411.1950.5700.0100.5500.1000.0250.7710.0034.7356

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230591706089 - 19/04/2023 11:00:20

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	19/04/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
25077/1 - 19/05/23 - 1500,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
0,00	0,00	0,00	0,00	1.500,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.500,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2570 30049099	BUDESONIDA 32MCG CX C/ 1 FRASCO Marca: EMS GENERICO Lote: 000 - 31/12/2024 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	040 5102	FR	100,0000	15,0000	0,0000	1.500,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 2837/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 24/04/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 9.703,00	NF-e Nº: 25132 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 25.132
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0411.1950.5700.0100.5500.1000.0251.3210.0034.8852

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230613221766 - 24/04/2023 10:14:49

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	24/04/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
25132/1 - 24/05/23 - 9703,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
9.703,00	1.746,54	0,00	0,00	9.703,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9.703,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
10				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
9 30042099	BAMIFIX 300MG CX 20 DRG Marca: CHIESI Lote: 1164203 - 01/12/2024 Qtde: 313.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	313,0000	31,0000	0,0000	9.703,00	9.703,00	1.746,54	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 001867 - PROCESSO: 1400/2022 - LICITACAO: 75/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 24/04/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 9.540,00	NF-e Nº: 25160 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 25.160
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0411.1950.5700.0100.5500.1000.0251.6010.0034.9578

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230615441605 - 24/04/2023 14:32:06

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	24/04/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
25160/1 - 24/05/23 - 9540,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
9.540,00	1.717,20	0,00	0,00	9.540,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9.540,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
5				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2448 30049099	VELIJA 30MG CX C/ 60 COMP Marca: LIBBS Lote: 23B0116 - 02/02/2025 Qtde: 6.00 Lote: 23B0359 - 04/02/2025 Qtde: 46.00 Lote: 23B0360 - 04/02/2025 Qtde: 48.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	100,0000	95,4000	0,0000	9.540,00	9.540,00	1.717,20	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 002762 - P.E: 1698/2022/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICAD

EMISSÃO: 26/04/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 5.960,00	NF-e Nº: 25243 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos EIRELI

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 25.243
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0411.1950.5700.0100.5500.1000.0252.4310.0035.1402

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230629744394 - 26/04/2023 13:35:21

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	26/04/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
25243/1 - 26/05/23 - 5960,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
5.960,00	736,80	0,00	0,00	5.960,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5.960,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
3				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
3002 30041012	AMOXICILINA+CLAVUL 875MG+125MG CX C/ 20 COMP Marca: EUROFARMA Lote: 834761 - 30/01/2025 Qtde: 45.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	45,0000	80,0000	0,0000	3.600,00	3.600,00	432,00	0,00	12,00	0,00
2990 30049099	AMOXICILINA+CLAVULANATO DE POTASSIO 250MG/5ML+62,5MG/ML FR C/ 75ML Marca: UNIAO QUIMICA Lote: 2300307 - 28/02/2025 Qtde: 50.00 Numero da FCI:	000 5102	FR	50,0000	40,0000	0,0000	2.000,00	2.000,00	240,00	0,00	12,00	0,00
2576 30049069	LAXIME 0,15% CX C/ 1 FRASCO 10ML Marca: ACHE Lote: 2212858 - 04/04/2024 Qtde: 6.00 Numero da FCI: 4912531D-CCDA-4460-BD85-AD1472B29C83	000 5102	FR	6,0000	60,0000	0,0000	360,00	360,00	64,80	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 002953 - PROCESSO: 1400/2022 - LICITACAO: 75/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 11/05/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.857,66	NF-e Nº: 25612 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 25.612
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0256.1210.0036.0184

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230719992332 - 11/05/2023 09:58:32

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	11/05/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
FARMACIA MUNICIPAL		46.634.200/0001-05	
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
RUA JORGE DE OLIVEIRA, 294	VILA SÃO SALVADOR		18734-016
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**
Itaí		SP	

FATURA/DUPLICATAS
25612/1 - 10/06/23 - 6857,66

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
0,00	0,00	0,00	0,00	6.857,66

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.857,66

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ . IPI
1685 30049099	BASAGLAR 100 UI/ML CANETA DE 3ML Marca: ELI LILLY Lote: D542084F - 30/06/2024 Qtde: 54.00 Numero da FCI:	040 5102	CNT	54,0000	48,2900	0,0000	2.607,66	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
462 30049099	HUMALOG KWIKPEN 100UI/ML CX C/01 CANETA DE 3ML Marca: LILLY Lote: D514820D - 31/05/2025 Qtde: 85.00 Numero da FCI:	040 5102	CNT	85,0000	50,0000	0,0000	4.250,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTORIZACAO DE COMPRAS 003078 PREGAO 75/ Endereco de Entrega Cidade: ITAI SP, Bairro: VILA SAO SALVADOR, CEP: 18734016, RUA JORGE DE OLIVEIRA, Nro.: 294Complemento: /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 18/05/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 7.347,20	**NF-e** **Nº: 25810 SÉRIE: 1** **FOLHA: 1/1**

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 25.810
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0258.1010.0036.4534

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230762232167 - 18/05/2023 10:05:39

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	18/05/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRAÇA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
FARMACIA MUNICIPAL		46.634.200/0001-05	
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
RUA JORGE DE OLIVEIRA, 294	VILA SÃO SALVADOR		18734-016
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**
Itaí		SP	

FATURA/DUPLICATAS
25810/1 - 17/06/23 - 7347,20

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
0,00	0,00	0,00	0,00	7.347,20

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.347,20

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ . IPI
204 30049099	GALVUS 50MG CX C/ 56 COMP Marca: NOVARTIS Lote: BDFP2M - 30/04/2024 Qtde: 41.00 Numero da FCI:	040 5102	CX	41,0000	179,2000	0,0000	7.347,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTORIZACAO DE COMPRAS 003404 PREGAO 75/ Endereco de Entrega Cidade: ITAI SP, Bairro: VILA SAO SALVADOR, CEP: 18734016, RUA JORGE DE OLIVEIRA, Nro.: 294Complemento: /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 29/05/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.865,60	NF-e Nº: 26131 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 26.131
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0261.3110.0037.1383

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230827323960 - 29/05/2023 16:50:48

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	29/05/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
26131/1 - 28/06/23 - 6865,60

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
6.865,60	1.235,81	0,00	0,00	6.865,60

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.865,60

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1382 30049099	AGLUCOSE 100MG CX 30 COMP Marca: SIGMA PHARMA Lote: 000 - 31/12/2023 Qtde: 60.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	60,0000	51,6000	0,0000	3.096,00	3.096,00	557,28	0,00	18,00	0,00
787 30042099	BAMIFIX 600MG CX 20 DRG Marca: CHIESI Lote: 000 - 31/12/2023 Qtde: 76.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	76,0000	49,6000	0,0000	3.769,60	3.769,60	678,53	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 003760 - PROCESSO: 1400/2022 - LICITACAO: 75/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 14/06/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 12.344,00	NF-e Nº: 26501 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 26.501
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0265.0110.0037.9003

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230927525750 - 14/06/2023 09:03:33

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	14/06/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
26501/1 - 14/06/23 - 12344,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
11.944,00	1.637,28	0,00	0,00	12.344,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12.344,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
45 30049099	CINETOL 2MG COM CX 200 COMP Marca: CRISTALIA Lote: 22090106 - 30/09/2025 Qtde: 15.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5910	CX	15,0000	80,0000	0,0000	1.200,00	1.200,00	216,00	0,00	18,00	0,00
116 30049099	PARACETAMOL 500MG + CODEINA 30MG CX C/ 96 COMP Marca: GEOLAB Lote: 2217863 - 31/01/2025 Qtde: 65.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5910	CX	65,0000	57,6000	0,0000	3.744,00	3.744,00	449,28	0,00	12,00	0,00
3023 30049099	CLORIDRATO DE PAROXETINA 20MG CX C/ 30 COMP Marca: ZYDUS Lote: M114527 - 30/11/2024 Qtde: 50.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5910	CX	50,0000	12,0000	0,0000	600,00	600,00	72,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 14/06/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 12.344,00	NF-e Nº: 26501 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 26.501
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0265.0110.0037.9003

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230927525750 - 14/06/2023 09:03:33

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

2863 30049099	RISPERIDON 1MG/ML SOLUCAO ORAL CX C/10 FRASCOS 30ML Marca: CRISTALIA Lote: 23010379 - 30/01/2025 Qtde: 2.00 Lista: C1 Numero da FCI:	040 5910	CX	2,0000	200,0000	0,0000	400,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
998 30049099	OMOPREL 20MG CX C/ 56 CAPS Marca: BELFAR Lote: 092239 - 30/09/2024 Qtde: 200.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	200,0000	6,0000	0,0000	1.200,00	1.200,00	216,00	0,00	18,00	0,00
409 30049069	ACEBROFILINA 50MG/5ML CX C/ 1 FRASCO DE 120ML Marca: CIMED Lote: 2305297 - 30/03/2025 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	000 5910	FR	100,0000	12,0000	0,0000	1.200,00	1.200,00	144,00	0,00	12,00	0,00
3715 30049099	AMOXICILINA 250MG/5ML CX C/ 1 FRASCO DE 150ML Marca: CIMED Lote: 2307006 - 30/03/2025 Qtde: 200.00 Numero da FCI:	000 5910	FR	200,0000	15,0000	0,0000	3.000,00	3.000,00	360,00	0,00	12,00	0,00
867 30049099	IBUPROFENO GOTAS 30 ML IBUPROTRAT Marca: NATULAB Lote: 0017172 - 30/10/2024 Qtde: 200.00 Numero da FCI: BA3B2AA4-E48B-4FB3-B00A-FE2204BED294	000 5910	FR	200,0000	5,0000	0,0000	1.000,00	1.000,00	180,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 21/06/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 13.839,70	NF-e Nº: 26744 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/3

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 26.744
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/3

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0267.4410.0038.3866

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230972558795 - 21/06/2023 09:45:48

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	21/06/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
26744/1 - 21/06/23 - 13839,70

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
10.599,70	1.431,40	0,00	0,00	13.839,70

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	13.839,70

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
512 30049099	ZILEPAM 2MG CX C/ 480 COMP Marca: GEOLAB Lote: 2111277 - 30/08/2023 Qtde: 100.00 Lista: B1 Numero da FCI:	000 5910	CX	100,0000	5,0000	0,0000	500,00	500,00	90,00	0,00	18,00	0,00
1723 30049099	VALPROATO DE SODIO 50MG/ML XPE CT FR X 100 ML Marca: HIPOLABOR Lote: 0362/23 - 28/02/2025 Qtde: 100.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5910	FR	100,0000	6,9000	0,0000	690,00	690,00	82,80	0,00	12,00	0,00
927 30049099	LABCAINA 20MG/G GELEIA C/ 1 BISNAGA DE 30G Marca: PHARLAB Lote: 21006047 - 30/10/2023 Qtde: 8.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	8,0000	5,9000	0,0000	47,20	47,20	8,50	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 21/06/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 13.839,70	NF-e Nº: 26744 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/3

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 26.744
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/3

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0267.4410.0038.3866

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230972558795 - 21/06/2023 09:45:48

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

1235 30049099	CLORIDRATO DE PROPAFENONA 300MG CX C/ 60 COMP Marca: ALTHAIA Lote: 22050165 - 30/04/2024 Qtde: 1.00 Lote: 23040120 - 23/03/2025 Qtde: 49.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	50,0000	66,0000	0,0000	3.300,00	3.300,00	396,00	0,00	12,00	0,00
3258 30049099	SINVASTATINA 20MG CX C/ 30 COMP Marca: EMS Lote: 3I6749 - 28/02/2025 Qtde: 400.00 Numero da FCI:	040 5910	CX	400,0000	3,6000	0,0000	1.440,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
867 30049099	IBUPROFENO GOTAS 30 ML IBUPROTRAT Marca: NATULAB Lote: 0017172 - 30/10/2024 Qtde: 200.00 Numero da FCI: BA3B2AA4-E48B-4FB3-B00A-FE2204BED294	000 5910	FR	200,0000	5,0000	0,0000	1.000,00	1.000,00	180,00	0,00	18,00	0,00
409 30049069	ACEBROFILINA 50MG/5ML CX C/ 1 FRASCO DE 120ML Marca: CIMED Lote: 2305297 - 30/03/2025 Qtde: 20.00 Numero da FCI:	000 5910	FR	20,0000	10,0000	0,0000	200,00	200,00	24,00	0,00	12,00	0,00
3115 30049099	CLORIDRATO DE AMBROXOL 3MG/ML XPE PEDIATRICO GENERICO Marca: NATIVITA Lote: 230017 - 01/01/2025 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	000 5910	FR	100,0000	5,9000	0,0000	590,00	590,00	70,80	0,00	12,00	0,00
2846 30049099	CLORIDRATO DE AMBROXOL 6MG/ML XPE FR 120ML Marca: GLOBO Lote: A147-026/22 - 30/10/2024 Qtde: 25.00 Numero da FCI:	000 5910	FR	25,0000	8,9000	0,0000	222,50	222,50	26,70	0,00	12,00	0,00
2542 30049099	MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA+BETAMETASONA 0,4MG+0,05MG FRASCO 120ML Marca: CIMED Lote: 2216821 - 02/08/2024 Qtde: 50.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	50,0000	9,9000	0,0000	495,00	495,00	59,40	0,00	12,00	0,00
1096 30049099	MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA+BETAMETASONA XPE FR 120 ML Marca: PRATI, DONADUZZI Lote: 22K17R - 23/11/2024 Qtde: 50.00 Numero da FCI: 0C687352-BE6D-4758-B540-D166E26B5179	000 5910	FR	50,0000	9,9000	0,0000	495,00	495,00	59,40	0,00	12,00	0,00
1023 30049024	SOMALGIN CARDIO 100MG CX C/ 60 COMP Marca: SIGMA PHARMA Lote: 3I1520 - 28/02/2026 Qtde: 20.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	20,0000	30,0000	0,0000	600,00	600,00	108,00	0,00	18,00	0,00
4049 30049099	FINASTERIDA 5MG CX C/ 30 COMP Marca: CIMED Lote: 2222935 - 30/10/2024 Qtde: 50.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	50,0000	15,0000	0,0000	750,00	750,00	90,00	0,00	12,00	0,00
477 30049099	CARBONATO DE LITIO 300MG CX C/ 500 COMP Marca: HIPOLABOR Lote: 0802/21M - 31/08/2023 Qtde: 10.00 Lista: C1 Numero da FCI: 75AFFA05-0C34-4A8C-89F7-42ACCF926A16	000 5910	CX	10,0000	120,0000	0,0000	1.200,00	1.200,00	144,00	0,00	12,00	0,00
2863 30049099	RISPERIDON 1MG/ML SOLUCAO ORAL CX C/10 FRASCOS 30ML Marca: CRISTALIA Lote: 23010379 - 30/01/2025 Qtde: 10.00 Lista: C1 Numero da FCI:	040 5910	CX	10,0000	180,0000	0,0000	1.800,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 21/06/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 13.839,70	NF-e Nº: 26744 SÉRIE: 1 FOLHA: 3/3

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 26.744
SÉRIE: 1
FOLHA: 3/3

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO

3523.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0267.4410.0038.3866

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e

135230972558795 - 21/06/2023 09:45:48

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

3745 30049099	ETIRA 100MG/ML SOL ORAL 100ML Marca: ACHE Lote: 2303309 - 30/04/2025 Qtde: 6.00 Lista: C1 Numero da FCI: B37C0258-033A-46AF-9D39-BEE4A413D13E	000 5910	FR	6,0000	85,0000	0,0000	510,00	510,00	91,80	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 22/06/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 12.384,60	NF-e Nº: 26805 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 26.805
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0268.0510.0038.5173

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135230980575489 - 22/06/2023 10:33:30

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	22/06/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
26805/1 - 22/07/23 - 12384,60

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
624,00	112,32	0,00	0,00	12.384,60

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12.384,60

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1685 30049099	BASAGLAR 100 UI/ML CANETA DE 3ML Marca: ELI LILLY Lote: 000 - 31/12/2024 Qtde: 119.00 Lote: D542084F - 30/06/2024 Qtde: 21.00 Numero da FCI:	040 5102	CNT	140,0000	48,2900	0,0000	6.760,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2878 30049099	HUMALOG KWIKPEN 100UI/ML CANETA DE 3ML Marca: ELI LILLY Lote: 000 - 31/12/2024 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	040 5102	CNT	100,0000	50,0000	0,0000	5.000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1181 30049099	MIGRALIV 1 + 350 + 100 MG CX C/ 12 COMP Marca: EMS Lote: 000 - 31/12/2024 Qtde: 40.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	40,0000	15,6000	0,0000	624,00	624,00	112,32	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 28/06/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 10.200,00	NF-e Nº: 26907 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 26.907
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0269.0710.0038.7958

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135231016067136 - 28/06/2023 11:46:41

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL	CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI	46.634.200/0001-05	28/06/2023

ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO	CEP	DATA DA SAÍDA
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029	

MUNICÍPIO	FONE / FAX	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL	HORA DA SAÍDA
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL	CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL

ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO	CEP

MUNICÍPIO	UF	FONE / FAX

FATURA/DUPLICATAS
26907/1 - 28/06/23 - 10200,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
10.080,00	1.310,40	0,00	0,00	10.200,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10.200,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2460 30049079	HIDROCLOROTIAZIDA 25MG COM CT BL X 30 COMP Marca: MEDQUIMICA Lote: O22642 - 30/08/2024 Qtde: 300.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	300,0000	1,5000	0,0000	450,00	450,00	54,00	0,00	12,00	0,00
747 30049099	SIMETICONA 75MG/ML CX C/ 1 FRASCO DE 15ML Marca: CIMED Lote: 2213862 - 04/07/2024 Qtde: 20.00 Numero da FCI:	000 5910	FR	20,0000	5,0000	0,0000	100,00	100,00	12,00	0,00	12,00	0,00
1235 30049099	CLORIDRATO DE PROPAFENONA 300MG CX C/ 60 COMP Marca: ALTHAIA Lote: 23040120 - 23/03/2025 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	100,0000	66,0000	0,0000	6.600,00	6.600,00	792,00	0,00	12,00	0,00
253 30049069	VARFARINA SODICA 5MG CX C/30 COMP Marca: UNIAO QUIMICA Lote: 2214709 - 30/04/2024 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	100,0000	4,5000	0,0000	450,00	450,00	54,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 28/06/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 10.200,00	NF-e Nº: 26907 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 26.907
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0269.0710.0038.7958

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135231016067136 - 28/06/2023 11:46:41

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5910 BONIFICACAO DOACAO BRINDES

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

2906 30049099	FLUCONAZOL 150MG CX C/ 2 COMP Marca: GLOBO Lote: O23872 - 22/12/2024 Qtde: 60.00 Numero da FCI:	040 5910	CX	60,0000	2,0000	0,0000	120,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3047 30049099	SUPLEMEDIC A+D SUPLEMENTO VITAMINICO FR 20ML Marca: OEMED Lote: 01752022 - 30/12/2024 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	000 5910	FR	100,0000	8,0000	0,0000	800,00	800,00	96,00	0,00	12,00	0,00
998 30049099	OMOPREL 20MG CX C/ 56 CAPS Marca: BELFAR Lote: 092239 - 30/09/2024 Qtde: 300.00 Numero da FCI:	000 5910	CX	300,0000	5,6000	0,0000	1.680,00	1.680,00	302,40	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 04/07/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 13.900,00	NF-e Nº: 27118 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 27.118
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.0711.1950.5700.0100.5500.1000.0271.1810.0040.2203

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135231052410155 - 04/07/2023 10:29:23

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	04/07/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
27118/1 - 03/08/23 - 13900,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
12.400,00	2.232,00	0,00	0,00	13.900,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	13.900,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
9 30042099	BAMIFIX 300MG CX 20 DRG Marca: CHIESI Lote: 000 - 31/12/2024 Qtde: 400.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	400,0000	31,0000	0,0000	12.400,00	12.400,00	2.232,00	0,00	18,00	0,00
2724 30049099	INALAJET 32MCG CX C/ 1 FRASCO DE 8,5ML Marca: LEGRAND Lote: 000 - 31/12/2024 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	040 5102	FR	100,0000	15,0000	0,0000	1.500,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 4656/	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 11/01/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 69.074,40	NF-e Nº: 31074 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 31.074
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0310.7410.0049.1095

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240078821057 - 11/01/2024 15:47:50

NATUREZA DA OPERAÇÃO			
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC			
INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	11/01/2024
ENDEREÇO		BAIRRO/DISTRITO	CEP	DATA DA SAÍDA
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	FONE / FAX	UF / INSCRIÇÃO ESTADUAL		HORA DA SAÍDA
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO		CEP
MUNICÍPIO		UF	FONE / FAX

FATURA/DUPLICATAS
31074/1 - 10/02/24 - 69074,40

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
69.074,40	8.288,94	0,00	0,00	69.074,40

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	69.074,40

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
78				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1110 30049099	GLICLAZIDA 30MG CX C/ 30 COMP Marca: TORRENT Lote: CBZ7K004 - 30/12/2025 Qtde: 360.00 Lote: CBZ7K041 - 28/02/2026 Qtde: 1306.00	000 5102	CX	1666,0000	6,9000	0,0000	11.495,40	11.495,40	1.379,45	0,00	12,00	0,00
3708 30049099	PREGABALINA 75MG CX C/ 30 COMP Marca: NEO QUIMICA Lote: B21E1633 - 19/04/2024 Qtde: 742.00 Lista: C1	000 5102	CX	742,0000	11,4000	0,0000	8.458,80	8.458,80	1.015,06	0,00	12,00	0,00
1849 30049099	PREGABALINA 75MG CX C/30 CAPS Marca: MEDQUIMICA Lote: O33102 - 31/08/2025 Qtde: 152.00 Lista: C1	000 5102	CX	152,0000	11,4000	0,0000	1.732,80	1.732,80	207,94	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 146 /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 11/01/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 69.074,40	NF-e Nº: 31074 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 31.074
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0310.7410.0049.1095

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240078821057 - 11/01/2024 15:47:50

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

2638 30049099	PREGABALINA 75MG CX C/30 CAPS Marca: GERMED Lote: 3S7488 - 31/08/2025 Qtde: 15.00 Lote: 3S7488 - 30/08/2025 Qtde: 604.00 Lote: 3S7492 - 30/08/2025 Qtde: 39.00 Lote: 3U6013 - 30/09/2025 Qtde: 448.00 Lista: C1	000 5102	CX	1106,0000	11,4000	0,0000	12.608,40	12.608,40	1.513,01	0,00	12,00	0,00
3520 30049099	SERTRALINA CLORIDRATO 50MG COM REV CT BL X 30 COMP Marca: TORRENT Lote: CG76K006 - 30/04/2025 Qtde: 46.00 Lote: CG76K007 - 30/03/2025 Qtde: 3926.00 Lista: C1	000 5102	CX	3972,0000	4,5000	0,0000	17.874,00	17.874,00	2.144,88	0,00	12,00	0,00
436 30049099	SERTRALINA CLORIDRATO 50MG COM REV CT BL X 490 COMP Marca: GEOLAB Lote: 2311532 - 31/08/2025 Qtde: 230.00 Lista: C1	000 5102	CX	230,0000	73,5000	0,0000	16.905,00	16.905,00	2.028,60	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 146 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 09/01/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 9.938,80	NF-e Nº: 31051 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 31.051
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0310.5110.0049.0450

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240059989829 - 09/01/2024 15:02:23

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	09/01/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
31051/1 - 08/02/24 - 9938,80

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
7.904,80	976,80	0,00	0,00	9.938,80

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9.938,80

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
8				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
193 30049099	DONAREN RETARD 150MG CX 30 COMP Marca: APSEN Lote: 3876 - 30/04/2025 Qtde: 2.00 Lista: C1	000 5102	CX	2,0000	130,2000	0,0000	260,40	260,40	46,87	0,00	18,00	0,00
3065 30049099	CLORIDRATO DE TRAZODONA 50MG CX C/ 60 COMP Marca: ALTHAIA Lote: 23120186 - 29/11/2026 Qtde: 166.00 Lista: C1 Numero da FCI: 708F2583-B51D-4C3E-B5EE-2B103022BB19	000 5102	CX	166,0000	23,4000	0,0000	3.884,40	3.884,40	466,13	0,00	12,00	0,00
4085 30049099	NASOJET 0,9% FRASCO DE 30ML Marca: NATULAB Lote: 0018546 - 19/12/2024 Qtde: 50.00	000 5102	FR	50,0000	4,2000	0,0000	210,00	210,00	37,80	0,00	18,00	0,00
2015 30049099	DIVALPROATO DE SODIO 250MG CX 20 COMP REV Marca: ZYDUS Lote: M307844 - 31/05/2025 Qtde: 200.00 Lista: C1	000 5102	CX	200,0000	14,0000	0,0000	2.800,00	2.800,00	336,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 000040/2024 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 09/01/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 9.938,80	NF-e Nº: 31051 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 31.051
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0310.5110.0049.0450

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240059989829 - 09/01/2024 15:02:23

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

139 30043981	LEVOTIROXINA SODICA 75MCG CX C/ 30 COMP Marca: MERCK Lote: BR156463 - 31/03/2025 Qtde: 200.00 Numero da FCI: B657179F-B48A-4DE3-89F1-9995FA91B380	040 5102	CX	200,0000	7,2000	0,0000	1.440,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
751 30049099	LEVOTIROXINA SODICA 88MCG CX C/ 30 COMP Marca: MERCK Lote: BR157683 - 31/05/2025 Qtde: 66.00 Numero da FCI: 9862CEB2-0CB8-49B5-953C-BAEB9623D058	040 5102	CX	66,0000	9,0000	0,0000	594,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3600 30049099	MIRTAZAPINA 30MG CX C/ 30 COMP Marca: CIMED Lote: 3022026 - 01/11/2024 Qtde: 25.00 Lista: C1	000 5102	CX	25,0000	30,0000	0,0000	750,00	750,00	90,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 000040/2024 /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 09/01/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 15.148,00	NF-e Nº: 31045 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 31.045
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0310.4510.0049.0399

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240059539768 - 09/01/2024 14:15:11

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	09/01/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
31045/1 - 08/02/24 - 15148,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
12.898,00	1.710,00	0,00	0,00	15.148,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	15.148,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
10				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2481 30049099	ATENOLOL 50MG CX C/ 30 COMP Marca: VITAMEDIC Lote: 72607 - 30/08/2024 Qtde: 200.00	000 5102	CX	200,0000	2,0700	0,0000	414,00	414,00	49,68	0,00	12,00	0,00
2576 30049069	LAXIME 0,15% CX C/ 1 FRASCO 10ML Marca: ACHE Lote: 2309437 - 16/12/2024 Qtde: 4.00 Numero da FCI: 4912531D-CCDA-4460-BD85-AD1472B29C83	000 5102	FR	4,0000	46,0000	0,0000	184,00	184,00	33,12	0,00	18,00	0,00
1522 30049049	PROLOPA BD 100 MG + 25 MG COM CT FR X 30 COMP Marca: ROCHE Lote: R1022R01 - 30/03/2026 Qtde: 60.00	040 5102	CX	60,0000	37,5000	0,0000	2.250,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3080 30049099	SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA 100MG CX C/ 30 COMP Marca: ALTHAIA Lote: 23120131 - 27/11/2025 Qtde: 100.00 Lista: C1 Numero da FCI: 5414DAE7-8F1A-4705-8ED2-BBDD3A139262	000 5102	CX	100,0000	40,8000	0,0000	4.080,00	4.080,00	489,60	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 41/2024 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 09/01/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 15.148,00	NF-e Nº: 31045 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 31.045
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0111.1950.5700.0100.5500.1000.0310.4510.0049.0399

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240059539768 - 09/01/2024 14:15:11

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

2373 30049099	SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA 50MG CX C/ 30 COMP Marca: ALTHAIA Lote: 23110115 - 16/10/2025 Qtde: 200.00 Lista: C1 Numero da FCI: E738877A-83A8-4F0B-B2BA-FFA150AD3759	000 5102	CX	200,0000	28,5000	0,0000	5.700,00	5.700,00	684,00	0,00	12,00	0,00
334 30049099	ARTROLIVE 1500+1200MG CX 30 ENV X 4G Marca: ACHE Lote: 2302688 - 30/04/2025 Qtde: 20.00 Numero da FCI: 60908664-9DEA-4788-A505-FF2E4E7F1B92	000 5102	CX	20,0000	126,0000	0,0000	2.520,00	2.520,00	453,60	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 41/2024 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 27/11/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 7.824,00	**NF-e** **Nº: 30484 SÉRIE: 1** **FOLHA: 1/1**

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153

Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA

18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 30.484
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.1111.1950.5700.0100.5500.1000.0304.8410.0047.7577

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135232069925494 - 27/11/2023 13:30:11

NATUREZA DA OPERAÇÃO			
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC			
INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	27/11/2023
ENDEREÇO		BAIRRO/DISTRITO	CEP	DATA DA SAÍDA
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	FONE / FAX	UF / INSCRIÇÃO ESTADUAL		HORA DA SAÍDA
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL	CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO	CEP
MUNICÍPIO	UF	FONE / FAX

FATURA/DUPLICATAS
30484/1 - 27/12/23 - 7824,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
0,00	0,00	0,00	0,00	7.824,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.824,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1685 30049099	BASAGLAR 100 UI/ML CANETA DE 3ML Marca: ELI LILLY Lote: D611808M - 30/01/2025 Qtde: 90.00	040 5102	CNT	90,0000	45,0000	0,0000	4.050,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
462 30049099	HUMALOG KWIKPEN 100UI/ML CX C/01 CANETA DE 3ML Marca: LILLY Lote: D564487D - 30/06/2025 Qtde: 74.00	040 5102	CNT	74,0000	51,0000	0,0000	3.774,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 007575 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 - /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 26/10/2023 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 7.330,00	NF-e Nº: 29871 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 29.871
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3523.1011.1950.5700.0100.5500.1000.0298.7110.0046.3514

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135231827435750 - 26/10/2023 14:54:44

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	26/10/2023
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
29871/1 - 25/11/23 - 7330,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
6.090,00	730,80	0,00	0,00	7.330,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.330,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
6				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
98 30042099	CIPROFLONAX 500MG CX C/ 500 COMP Marca: PHARLAB Lote: 230392 - 31/01/2025 Qtde: 7.00 Lote: 230659 - 28/02/2025 Qtde: 1.00	040 5102	CX	8,0000	155,0000	0,0000	1.240,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3188 30049069	DICLORIDRATO DE FLUNARIZINA 10MG CX C/ 50 COMP Marca: VITAMEDIC Lote: 078463 - 28/04/2025 Qtde: 60.00	000 5102	CX	60,0000	6,5000	0,0000	390,00	390,00	46,80	0,00	12,00	0,00
2373 30049099	SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA 50MG CX C/ 30 COMP Marca: ALTHAIA Lote: 23050253 - 02/05/2025 Qtde: 200.00 Lista: C1 Numero da FCI: E738877A-83A8-4F0B-B2BA-FFA150AD3759	000 5102	CX	200,0000	28,5000	0,0000	5.700,00	5.700,00	684,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRA 007171/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 11/03/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 4.992,00	NF-e Nº: 32396 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 32.396
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0323.9610.0052.0171

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240518715578 - 11/03/2024 11:02:59

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	11/03/2024
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRAÇA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
32396/1 - 10/04/24 - 4992,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
0,00	0,00	0,00	0,00	4.992,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.992,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
3795 30049059	EDISTRIDE 10MG CX C/ 30 COMP Marca: ACHE Lote: 60451 - 31/05/2026 Qtde: 32.00 Numero da FCI: 83115088-3BDD-4EAC-B625-4AC81BC44D98	040 5102	CX	32,0000	156,0000	0,0000	4.992,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 1479 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 01/04/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 14.043,60	NF-e Nº: 32890 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 32.890
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0411.1950.5700.0100.5500.1000.0328.9010.0053.0913

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240673468816 - 01/04/2024 09:17:28

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	01/04/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**		**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
32890/1 - 01/05/24 - 14043,60

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
14.043,60	983,05	0,00	0,00	14.043,60

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14.043,60

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
5				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
763 30049099	AMOXICILINA+CLAVULANATO DE POTASSIO 500MG+125MG CX C/ 18 COMP Marca: EMS Lote: 3X8376 - 28/02/2026 Qtde: 166.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	166,0000	84,6000	0,0000	14.043,60	14.043,60	983,05	0,00	7,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 001938 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 24/04/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 31.200,00	NF-e Nº: 33467 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP
Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 33.467
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0411.1950.5700.0100.5500.1000.0334.6710.0054.3572

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240854775775 - 24/04/2024 09:03:05

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	24/04/2024
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
33467/1 - 24/05/24 - 31200,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
31.200,00	5.616,00	0,00	0,00	31.200,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	31.200,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
3573 30049099	PROMEDIOL 200MG/ML 30 ML Marca: BIOLAB Lote: 23001 - 31/03/2025 Qtde: 11.00 Lote: 23002 - 31/03/2025 Qtde: 1.00 Lista: B1 Numero da FCI:	000 5102	FR	12,0000	2600,0000	0,0000	31.200,00	31.200,00	5.616,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 2135 - PROCESSO: 1294/2023 - LICITACAO: 18 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 02/05/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 15.675,00	NF-e Nº: 33593 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 33.593
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0335.9310.0054.6783

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240913154371 - 02/05/2024 08:28:55

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	02/05/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
33593/1 - 01/06/24 - 15675,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
15.675,00	1.881,00	0,00	0,00	15.675,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	15.675,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1231 30049099	UNINALTREX 50MG CX C/ 30 COMP Marca: GENOM Lote: 2311789 - 28/02/2025 Qtde: 2.00 Lote: 2326958 - 30/04/2025 Qtde: 108.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	110,0000	142,5000	0,0000	15.675,00	15.675,00	1.881,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 2391 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 - /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 09/05/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 15.018,00	NF-e Nº: 33725 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 33.725
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0337.2510.0055.0633

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240974818517 - 09/05/2024 14:31:56

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	09/05/2024
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO	**UF**		**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
33725/1 - 08/06/24 - 15018,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
0,00	0,00	0,00	0,00	15.018,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	15.018,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1685 30049099	BASAGLAR 100 UI/ML CANETA DE 3ML Marca: ELI LILLY Lote: D682630E - 30/08/2025 Qtde: 200.00 Numero da FCI:	040 5102	CNT	200,0000	45,0000	0,0000	9.000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
462 30049099	HUMALOG KWIKPEN 100UI/ML CX C/01 CANETA DE 3ML Marca: LILLY Lote: D669905C - 30/03/2026 Qtde: 118.00 Numero da FCI:	040 5102	CNT	118,0000	51,0000	0,0000	6.018,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 2617 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 - /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 15/05/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.876,30	NF-e Nº: 33813 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 33.813
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0338.1310.0055.3688

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241018689486 - 15/05/2024 11:20:57

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	15/05/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
33813/1 - 14/06/24 - 6876,30

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
5.490,30	957,37	0,00	0,00	6.876,30

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.876,30

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
9				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2289 30049069	BESILAPIN 5MG CX C/ 500 COMP Marca: GEOLAB Lote: 2313217 - 30/09/2025 Qtde: 24.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	24,0000	16,0000	0,0000	384,00	384,00	69,12	0,00	18,00	0,00
260 30049069	ATENSINA 0,100MG COM CT BL X 30 COMP Marca: MAWDSLEYS Lote: 235834 - 31/10/2026 Qtde: 255.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	255,0000	9,3000	0,0000	2.371,50	2.371,50	426,87	0,00	18,00	0,00
261 30049069	ATENSINA 0,150MG COM CT BL X 30 COMP Marca: MAWDSLEYS Lote: 234912 - 30/06/2026 Qtde: 200.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	200,0000	11,1000	0,0000	2.220,00	2.220,00	399,60	0,00	18,00	0,00
3065 30049099	CLORIDRATO DE TRAZODONA 50MG CX C/ 60 COMP Marca: ALTHAIA Lote: 23120186 - 29/11/2026 Qtde: 22.00 Lista: C1 Numero da FCI: 708F2583-B51D-4C3E-B5EE-2B103022BB19	000 5102	CX	22,0000	23,4000	0,0000	514,80	514,80	61,78	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 3060 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 - /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 15/05/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.876,30	NF-e Nº: 33813 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686

Bairro: COLINA DA BOA VISTA

18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 33.813
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0338.1310.0055.3688

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241018689486 - 15/05/2024 11:20:57

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

139 30043981	LEVOTIROXINA SODICA 75MCG CX C/ 30 COMP Marca: MERCK Lote: BR161646 - 31/07/2025 Qtde: 130.00 Numero da FCI: CB7CD9B4-E9F7-4741-9FD7-5062DC633D43	040 5102	CX	130,0000	7,2000	0,0000	936,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
751 30049099	LEVOTIROXINA SODICA 88MCG CX C/ 30 COMP Marca: MERCK Lote: BR161647 - 31/07/2025 Qtde: 16.00 Lote: BR161647 - 31/07/2025 Qtde: 34.00 Numero da FCI: 531DBA46-0051-44D5-82A9-7D42B75DB135	040 5102	CX	50,0000	9,0000	0,0000	450,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 3060 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 - /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 23/05/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 7.583,04	NF-e Nº: 34029 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.029
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0340.2910.0055.8893

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241086908683 - 23/05/2024 15:57:02

NATUREZA DA OPERAÇÃO			
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC			
INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	23/05/2024
ENDEREÇO		BAIRRO/DISTRITO	CEP	DATA DA SAÍDA
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	FONE / FAX	UF / INSCRIÇÃO ESTADUAL		HORA DA SAÍDA
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO		BAIRRO/DISTRITO	CEP
MUNICÍPIO		UF	FONE / FAX

FATURA/DUPLICATAS
34029/1 - 22/06/24 - 7583,04

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
7.583,04	909,96	0,00	0,00	7.583,04

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.583,04

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
	0				

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
8				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2685 30049099	PANTOPRAZOL SESQUI HIDRATADO 40MG CX C/ 30 COMP Marca: MEDQUIMICA Lote: 032996 - 30/08/2025 Qtde: 99.00 Lote: O33768 - 30/11/2025 Qtde: 15.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	114,0000	9,0000	0,0000	1.026,00	1.026,00	123,12	0,00	12,00	0,00
2686 30049099	PANTOPRAZOL SESQUI HIDRATADO 40MG CX C/ 60 COMP Marca: MEDQUIMICA Lote: O33616 - 31/10/2025 Qtde: 120.00 Lote: O33662 - 30/11/2025 Qtde: 20.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	140,0000	18,0000	0,0000	2.520,00	2.520,00	302,40	0,00	12,00	0,00
3686 30049099	PANTOPRAZOL SESQUI HIDRATADO 20MG CX C/ 28 COMP Marca: CIMED Lote: 2303598 - 16/01/2025 Qtde: 534.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	534,0000	7,5600	0,0000	4.037,04	4.037,04	484,44	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 3243 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 - /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 29/05/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 20.800,00	NF-e Nº: 34130 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.130
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0341.3010.0056.1807

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241133471124 - 29/05/2024 16:37:55

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	29/05/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
34130/1 - 28/06/24 - 20800,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
20.800,00	2.496,00	0,00	0,00	20.800,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20.800,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2856 30049099	CANABIDIOL 200MG/ML 30 ML Marca: PRATI, DONADUZZI Lote: 24C389 - 27/02/2026 Qtde: 8.00 Lista: B1 Numero da FCI:	000 5102	FR	8,0000	2600,0000	0,0000	20.800,00	20.800,00	2.496,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 3197 - PROCESSO: 1294/2023 - /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 20/06/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 31.200,00	NF-e Nº: 34495 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.495
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0344.9510.0057.1521

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241312695645 - 20/06/2024 10:26:17

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	20/06/2024
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
34495/1 - 20/07/24 - 31200,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
31.200,00	3.744,00	0,00	0,00	31.200,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	31.200,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2856 30049099	CANABIDIOL 200MG/ML 30 ML Marca: PRATI, DONADUZZI Lote: 24C389 - 27/02/2026 Qtde: 12.00 Lista: B1 Numero da FCI: 7F5E5943-FFB9-478C-9F0E-27662941F528	000 5102	FR	12,0000	2600,0000	0,0000	31.200,00	31.200,00	3.744,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 3858 /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 25/06/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 21.224,60	NF-e Nº: 34538 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP
Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.538
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0345.3810.0057.2683

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241347651345 - 25/06/2024 09:04:42

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5949 OUTRAS SAIDAS

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	25/06/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
21.014,00	2.785,68	0,00	0,00	21.224,60

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	21.224,60

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
3809 30049099	CINETOL 2MG COM CX 80 COMP Marca: CRISTALIA Lote: 50011339 - 28/02/2027 Qtde: 125.00 Lista: C1 Numero da FCI: A5A3F24B-6EB8-462A-A114-986A46D26837	000 5949	CX	125,0000	35,2000	0,0000	4.400,00	4.400,00	792,00	0,00	18,00	0,00
518 30049099	CLORIDRATO DE METILFENIDATO 10MG CX C/ 60 COMP Marca: ALTHAIA Lote: 24050209 - 04/05/2026 Qtde: 166.00 Lista: A3 Numero da FCI: 54C342C8-9C1A-46C0-8795-E532B35D5407	000 5949	CX	166,0000	54,0000	0,0000	8.964,00	8.964,00	1.075,68	0,00	12,00	0,00
138 30043981	LEVOTIROXINA SODICA 50MCG CX C/ 30 COMP Marca: MERCK Lote: BR165785 - 31/01/2026 Qtde: 26.00 Numero da FCI: B629B259-06C7-4890-AF25-EB1F7B8F7A29	040 5949	CX	26,0000	8,1000	0,0000	210,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 25/06/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 21.224,60	NF-e Nº: 34538 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686

Bairro: COLINA DA BOA VISTA

18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.538
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0345.3810.0057.2683

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241347651345 - 25/06/2024 09:04:42

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5949 OUTRAS SAIDAS

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

2460 30049079	HIDROCLOROTIAZIDA 25MG COM CT BL X 30 COMP Marca: MEDQUIMICA Lote: O33961 - 30/12/2025 Qtde: 829.00 Lote: OA0240 - 31/01/2026 Qtde: 921.00 Numero da FCI:	000 5949	CX	1750,0000	1,2000	0,0000	2.100,00	2.100,00	252,00	0,00	12,00	0,00
3055 30049099	AMOXICILINA 500MG CX C/500 COMP Marca: TEUTO Lote: 92060275 - 28/02/2025 Qtde: 6.00 Numero da FCI:	000 5949	CX	6,0000	175,0000	0,0000	1.050,00	1.050,00	126,00	0,00	12,00	0,00
3397 30039071	GLICLAZIDA 60MG CX C/ 30 COMP Marca: RANBAXY Lote: PTD6169A - 30/11/2024 Qtde: 250.00 Numero da FCI:	000 5949	CX	250,0000	18,0000	0,0000	4.500,00	4.500,00	540,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 05/07/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 21.208,50	NF-e Nº: 34724 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP
Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.724
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0711.1950.5700.0100.5500.1000.0347.2410.0057.8737

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241435948223 - 05/07/2024 12:29:02

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	05/07/2024
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
34724/1 - 04/08/24 - 21208,50

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
21.208,50	3.817,53	0,00	0,00	21.208,50

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	21.208,50

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
875 30049079	CARDIZEM SR 120MG CX C/ 20 COMP Marca: BOEHRINGER Lote: 000012121212 - 30/12/2024 Qtde: 150.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	150,0000	70,0000	0,0000	10.500,00	10.500,00	1.890,00	0,00	18,00	0,00
3616 30049099	COMBODART 0,5MG+0,4MG CX C/ 30 CPR Marca: GLAXOSMITHKLINE Lote: 66556465 - 30/05/2025 Qtde: 121.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	121,0000	88,5000	0,0000	10.708,50	10.708,50	1.927,53	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 4191/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 05/07/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 20.543,82	NF-e Nº: 34730 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP
Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.730
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0711.1950.5700.0100.5500.1000.0347.3010.0057.8793

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241436758741 - 05/07/2024 14:01:13

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	05/07/2024
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
34730/1 - 04/08/24 - 20543,82

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
20.543,82	1.549,23	0,00	0,00	20.543,82

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20.543,82

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
11				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
763 30049099	AMOXICILINA+CLAVULANATO DE POTASSIO 500MG+125MG CX C/ 18 COMP Marca: EMS Lote: 4B9267 - 30/05/2026 Qtde: 222.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	222,0000	84,6000	0,0000	18.781,20	18.781,20	1.314,68	0,00	7,00	0,00
2289 30049069	BESILAPIN 5MG CX C/ 500 COMP Marca: GEOLAB Lote: 2313217 - 30/09/2025 Qtde: 24.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	24,0000	16,0000	0,0000	384,00	384,00	69,12	0,00	18,00	0,00
1191 30049042	ATENOLOL 50MG CX C/ 60 COMP Marca: SANDOZ Lote: ND4146 - 31/05/2025 Qtde: 333.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	333,0000	4,1400	0,0000	1.378,62	1.378,62	165,43	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 4189 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 10/07/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 17.656,20	NF-e Nº: 34736 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP
Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.736
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0711.1950.5700.0100.5500.1000.0347.3610.0057.9386

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241472660947 - 10/07/2024 08:23:53

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	10/07/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
34736/1 - 09/08/24 - 17656,20

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
17.656,20	2.118,74	0,00	0,00	17.656,20

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	17.656,20

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
13				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2638 30049099	PREGABALINA 75MG CX C/30 CAPS Marca: GERMED Lote: 3U6013 - 30/09/2025 Qtde: 299.00 Lote: 3X0894 - 15/12/2025 Qtde: 34.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	333,0000	11,4000	0,0000	3.796,20	3.796,20	455,54	0,00	12,00	0,00
1486 30049099	SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA 100MG CX C/ 30 COMP Marca: LEGRAND Lote: 3Y6936 - 10/02/2026 Qtde: 35.00 Lista: C1 Numero da FCI: 47ED6A40-D7A9-4ED8-A76C-97E82F902213	000 5102	CX	35,0000	40,8000	0,0000	1.428,00	1.428,00	171,36	0,00	12,00	0,00
3080 30049099	SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA 100MG CX C/ 30 COMP Marca: ALTHAIA Lote: 24060109 - 07/05/2026 Qtde: 165.00 Lista: C1 Numero da FCI: 5414DAE7-8F1A-4705-8ED2-BBDD3A139262	000 5102	CX	165,0000	40,8000	0,0000	6.732,00	6.732,00	807,84	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 4190 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 10/07/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 17.656,20	NF-e Nº: 34736 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE	DANFE	CONTROLE FISCO
Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA **AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686** **Bairro: COLINA DA BOA VISTA** **18706-240 Avare - SP** **Fone: (14)3733-2601**	**DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA** 0 - ENTRADA 1 - SAÍDA [1] **Nº 34.736** **SÉRIE: 1** **FOLHA: 2/2**	CHAVE DE ACESSO **3524.0711.1950.5700.0100.5500.1000.0347.3610.0057.9386** Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora DADOS DA NF-e **135241472660947 - 10/07/2024 08:23:53**

NATUREZA DA OPERAÇÃO		
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC		
INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

483 30049099	SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO 50MG CX C/ 30 COMP Marca: GERMED Lote: 3Y4423 - 04/02/2026 Qtde: 200.00 Lista: C1 Numero da FCI: 86238494-6DC1-4CD1-BE6A-613A2B2EF590	000 5102	CX	200,0000	28,5000	0,0000	5.700,00	5.700,00	684,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS	
INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 4190 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 12/07/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 12.870,00	NF-e Nº: 34792 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.792
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0711.1950.5700.0100.5500.1000.0347.9210.0058.0600

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241493255461 - 12/07/2024 08:17:45

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	12/07/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**	
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029		
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
34792/1 - 11/08/24 - 12870,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
12.870,00	1.544,40	0,00	0,00	12.870,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12.870,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
3816 30049069	FOSFATO DE SITAGLIPTINA 50MG CX C/ 30 COMP Marca: RANBAXY Lote: PTF0109A - 31/12/2026 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	100,0000	128,7000	0,0000	12.870,00	12.870,00	1.544,40	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRA 4188 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 21/08/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 39.000,00	NF-e Nº: 35355 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP
Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 35.355
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0811.1950.5700.0100.5500.1000.0353.5510.0060.0212

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241830958200 - 21/08/2024 16:01:33

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	21/08/2024
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
35355/1 - 20/09/24 - 39000,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
39.000,00	4.680,00	0,00	0,00	39.000,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	39.000,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2856 30049099	CANABIDIOL 200MG/ML 30 ML Marca: PRATI, DONADUZZI Lote: 24D45D - 08/04/2026 Qtde: 4.00 Lote: 24E07H - 13/05/2026 Qtde: 11.00 Lista: B1 Numero da FCI:	000 5102	FR	15,0000	2600,0000	0,0000	39.000,00	39.000,00	4.680,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 4762 - PROCESSO: 1294/2023 - LICITACAO: 18 - /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 11/03/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 4.992,00	NF-e Nº: 32396 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 32.396
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0311.1950.5700.0100.5500.1000.0323.9610.0052.0171

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240518715578 - 11/03/2024 11:02:59

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	11/03/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
32396/1 - 10/04/24 - 4992,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
0,00	0,00	0,00	0,00	4.992,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.992,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
3795 30049059	EDISTRIDE 10MG CX C/ 30 COMP Marca: ACHE Lote: 60451 - 31/05/2026 Qtde: 32.00 Numero da FCI: 83115088-3BDD-4EAC-B625-4AC81BC44D98	040 5102	CX	32,0000	156,0000	0,0000	4.992,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 1479 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 01/04/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 14.043,60	NF-e Nº: 32890 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

RUA MARCOS TAMASSIA, 153
Bairro: CONJ. ALTO DA BOA VISTA
18708-380 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 32.890
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0411.1950.5700.0100.5500.1000.0328.9010.0053.0913

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240673468816 - 01/04/2024 09:17:28

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	01/04/2024
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
32890/1 - 01/05/24 - 14043,60

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
14.043,60	983,05	0,00	0,00	14.043,60

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14.043,60

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
5				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
763 30049099	AMOXICILINA+CLAVULANATO DE POTASSIO 500MG+125MG CX C/ 18 COMP Marca: EMS Lote: 3X8376 - 28/02/2026 Qtde: 166.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	166,0000	84,6000	0,0000	14.043,60	14.043,60	983,05	0,00	7,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 001938 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 24/04/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 31.200,00	NF-e Nº: 33467 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP
Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 33.467
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0411.1950.5700.0100.5500.1000.0334.6710.0054.3572

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240854775775 - 24/04/2024 09:03:05

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	24/04/2024
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
33467/1 - 24/05/24 - 31200,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
31.200,00	5.616,00	0,00	0,00	31.200,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	31.200,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
3573 30049099	PROMEDIOL 200MG/ML 30 ML Marca: BIOLAB Lote: 23001 - 31/03/2025 Qtde: 11.00 Lote: 23002 - 31/03/2025 Qtde: 1.00 Lista: B1 Numero da FCI:	000 5102	FR	12,0000	2600,0000	0,0000	31.200,00	31.200,00	5.616,00	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 2135 - PROCESSO: 1294/2023 - LICITACAO: 18 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 02/05/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 15.675,00	**NF-e** **Nº: 33593 SÉRIE: 1** **FOLHA: 1/1**

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686

Bairro: COLINA DA BOA VISTA

18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 33.593
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0335.9310.0054.6783

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240913154371 - 02/05/2024 08:28:55

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	02/05/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
33593/1 - 01/06/24 - 15675,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
15.675,00	1.881,00	0,00	0,00	15.675,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	15.675,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1231 30049099	UNINALTREX 50MG CX C/ 30 COMP Marca: GENOM Lote: 2311789 - 28/02/2025 Qtde: 2.00 Lote: 2326958 - 30/04/2025 Qtde: 108.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	110,0000	142,5000	0,0000	15.675,00	15.675,00	1.881,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 2391 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 - /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 09/05/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 15.018,00	NF-e Nº: 33725 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 33.725
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0337.2510.0055.0633

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135240974818517 - 09/05/2024 14:31:56

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	09/05/2024
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
33725/1 - 08/06/24 - 15018,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
0,00	0,00	0,00	0,00	15.018,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	15.018,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
1685 30049099	BASAGLAR 100 UI/ML CANETA DE 3ML Marca: ELI LILLY Lote: D682630E - 30/08/2025 Qtde: 200.00 Numero da FCI:	040 5102	CNT	200,0000	45,0000	0,0000	9.000,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
462 30049099	HUMALOG KWIKPEN 100UI/ML CX C/01 CANETA DE 3ML Marca: LILLY Lote: D669905C - 30/03/2026 Qtde: 118.00 Numero da FCI:	040 5102	CNT	118,0000	51,0000	0,0000	6.018,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 2617 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 - /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 15/05/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.876,30	NF-e Nº: 33813 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP
Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 33.813
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0338.1310.0055.3688

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241018689486 - 15/05/2024 11:20:57

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	15/05/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
33813/1 - 14/06/24 - 6876,30

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
5.490,30	957,37	0,00	0,00	6.876,30

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.876,30

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
9				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2289 30049069	BESILAPIN 5MG CX C/ 500 COMP Marca: GEOLAB Lote: 2313217 - 30/09/2025 Qtde: 24.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	24,0000	16,0000	0,0000	384,00	384,00	69,12	0,00	18,00	0,00
260 30049069	ATENSINA 0,100MG COM CT BL X 30 COMP Marca: MAWDSLEYS Lote: 235834 - 31/10/2026 Qtde: 255.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	255,0000	9,3000	0,0000	2.371,50	2.371,50	426,87	0,00	18,00	0,00
261 30049069	ATENSINA 0,150MG COM CT BL X 30 COMP Marca: MAWDSLEYS Lote: 234912 - 30/06/2026 Qtde: 200.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	200,0000	11,1000	0,0000	2.220,00	2.220,00	399,60	0,00	18,00	0,00
3065 30049099	CLORIDRATO DE TRAZODONA 50MG CX C/ 60 COMP Marca: ALTHAIA Lote: 23120186 - 29/11/2026 Qtde: 22.00 Lista: C1 Numero da FCI: 708F2583-B51D-4C3E-B5EE-2B103022BB19	000 5102	CX	22,0000	23,4000	0,0000	514,80	514,80	61,78	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 3060 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 - /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 15/05/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 6.876,30	NF-e Nº: 33813 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686

Bairro: COLINA DA BOA VISTA

18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 33.813
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0338.1310.0055.3688

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241018689486 - 15/05/2024 11:20:57

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

139 30043981	LEVOTIROXINA SODICA 75MCG CX C/ 30 COMP Marca: MERCK Lote: BR161646 - 31/07/2025 Qtde: 130.00 Numero da FCI: CB7CD9B4-E9F7-4741-9FD7-5062DC633D43	040 5102	CX	130,0000	7,2000	0,0000	936,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
751 30049099	LEVOTIROXINA SODICA 88MCG CX C/ 30 COMP Marca: MERCK Lote: BR161647 - 31/07/2025 Qtde: 16.00 Lote: BR161647 - 31/07/2025 Qtde: 34.00 Numero da FCI: 531DBA46-0051-44D5-82A9-7D42B75DB135	040 5102	CX	50,0000	9,0000	0,0000	450,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 3060 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 - /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 23/05/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 7.583,04	NF-e Nº: 34029 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.029
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0340.2910.0055.8893

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241086908683 - 23/05/2024 15:57:02

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	23/05/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
34029/1 - 22/06/24 - 7583,04

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
7.583,04	909,96	0,00	0,00	7.583,04

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.583,04

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
8				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2685 30049099	PANTOPRAZOL SESQUI HIDRATADO 40MG CX C/ 30 COMP Marca: MEDQUIMICA Lote: 032996 - 30/08/2025 Qtde: 99.00 Lote: O33768 - 30/11/2025 Qtde: 15.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	114,0000	9,0000	0,0000	1.026,00	1.026,00	123,12	0,00	12,00	0,00
2686 30049099	PANTOPRAZOL SESQUI HIDRATADO 40MG CX C/ 60 COMP Marca: MEDQUIMICA Lote: O33616 - 31/10/2025 Qtde: 120.00 Lote: O33662 - 30/11/2025 Qtde: 20.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	140,0000	18,0000	0,0000	2.520,00	2.520,00	302,40	0,00	12,00	0,00
3686 30049099	PANTOPRAZOL SESQUI HIDRATADO 20MG CX C/ 28 COMP Marca: CIMED Lote: 2303598 - 16/01/2025 Qtde: 534.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	534,0000	7,5600	0,0000	4.037,04	4.037,04	484,44	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 3243 - PROCESSO: 1016/2023 - LICITACAO: 41 - /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 29/05/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 20.800,00	NF-e Nº: 34130 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP
Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.130
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0511.1950.5700.0100.5500.1000.0341.3010.0056.1807

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241133471124 - 29/05/2024 16:37:55

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	29/05/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
34130/1 - 28/06/24 - 20800,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
20.800,00	2.496,00	0,00	0,00	20.800,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20.800,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2856 30049099	CANABIDIOL 200MG/ML 30 ML Marca: PRATI, DONADUZZI Lote: 24C389 - 27/02/2026 Qtde: 8.00 Lista: B1 Numero da FCI:	000 5102	FR	8,0000	2600,0000	0,0000	20.800,00	20.800,00	2.496,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 3197 - PROCESSO: 1294/2023 - /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 20/06/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 31.200,00	NF-e Nº: 34495 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.495
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0344.9510.0057.1521

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241312695645 - 20/06/2024 10:26:17

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	20/06/2024
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
34495/1 - 20/07/24 - 31200,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
31.200,00	3.744,00	0,00	0,00	31.200,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	31.200,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2856 30049099	CANABIDIOL 200MG/ML 30 ML Marca: PRATI, DONADUZZI Lote: 24C389 - 27/02/2026 Qtde: 12.00 Lista: B1 Numero da FCI: 7F5E5943-FFB9-478C-9F0E-27662941F528	000 5102	FR	12,0000	2600,0000	0,0000	31.200,00	31.200,00	3.744,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 3858 /	

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 25/06/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 21.224,60	NF-e Nº: 34538 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP
Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.538
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0345.3810.0057.2683

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241347651345 - 25/06/2024 09:04:42

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5949 OUTRAS SAIDAS

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	25/06/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
21.014,00	2.785,68	0,00	0,00	21.224,60

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	21.224,60

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
3809 30049099	CINETOL 2MG COM CX 80 COMP Marca: CRISTALIA Lote: 50011339 - 28/02/2027 Qtde: 125.00 Lista: C1 Numero da FCI: A5A3F24B-6EB8-462A-A114-986A46D26837	000 5949	CX	125,0000	35,2000	0,0000	4.400,00	4.400,00	792,00	0,00	18,00	0,00
518 30049099	CLORIDRATO DE METILFENIDATO 10MG CX C/ 60 COMP Marca: ALTHAIA Lote: 24050209 - 04/05/2026 Qtde: 166.00 Lista: A3 Numero da FCI: 54C342C8-9C1A-46C0-8795-E532B35D5407	000 5949	CX	166,0000	54,0000	0,0000	8.964,00	8.964,00	1.075,68	0,00	12,00	0,00
138 30043981	LEVOTIROXINA SODICA 50MCG CX C/ 30 COMP Marca: MERCK Lote: BR165785 - 31/01/2026 Qtde: 26.00 Numero da FCI: B629B259-06C7-4890-AF25-EB1F7B8F7A29	040 5949	CX	26,0000	8,1000	0,0000	210,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 25/06/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 21.224,60	NF-e Nº: 34538 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686

Bairro: COLINA DA BOA VISTA

18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.538
SÉRIE: 1
FOLHA: 2/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0611.1950.5700.0100.5500.1000.0345.3810.0057.2683

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241347651345 - 25/06/2024 09:04:42

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5949 OUTRAS SAIDAS

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

2460 30049079	HIDROCLOROTIAZIDA 25MG COM CT BL X 30 COMP Marca: MEDQUIMICA Lote: O33961 - 30/12/2025 Qtde: 829.00 Lote: OA0240 - 31/01/2026 Qtde: 921.00 Numero da FCI:	000 5949	CX	1750,0000	1,2000	0,0000	2.100,00	2.100,00	252,00	0,00	12,00	0,00
3055 30049099	AMOXICILINA 500MG CX C/500 COMP Marca: TEUTO Lote: 92060275 - 28/02/2025 Qtde: 6.00 Numero da FCI:	000 5949	CX	6,0000	175,0000	0,0000	1.050,00	1.050,00	126,00	0,00	12,00	0,00
3397 30039071	GLICLAZIDA 60MG CX C/ 30 COMP Marca: RANBAXY Lote: PTD6169A - 30/11/2024 Qtde: 250.00 Numero da FCI:	000 5949	CX	250,0000	18,0000	0,0000	4.500,00	4.500,00	540,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 05/07/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 21.208,50	NF-e Nº: 34724 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP
Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.724
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0711.1950.5700.0100.5500.1000.0347.2410.0057.8737

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241435948223 - 05/07/2024 12:29:02

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	05/07/2024
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
34724/1 - 04/08/24 - 21208,50

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
21.208,50	3.817,53	0,00	0,00	21.208,50

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	21.208,50

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
875 30049079	CARDIZEM SR 120MG CX C/ 20 COMP Marca: BOEHRINGER Lote: 000012121212 - 30/12/2024 Qtde: 150.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	150,0000	70,0000	0,0000	10.500,00	10.500,00	1.890,00	0,00	18,00	0,00
3616 30049099	COMBODART 0,5MG+0,4MG CX C/ 30 CPR Marca: GLAXOSMITHKLINE Lote: 66556465 - 30/05/2025 Qtde: 121.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	121,0000	88,5000	0,0000	10.708,50	10.708,50	1.927,53	0,00	18,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 4191/	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 05/07/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 20.543,82	NF-e Nº: 34730 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.730
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0711.1950.5700.0100.5500.1000.0347.3010.0057.8793

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241436758741 - 05/07/2024 14:01:13

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL	CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI	46.634.200/0001-05	05/07/2024

ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO	CEP	DATA DA SAÍDA
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO	18730-029	

MUNICÍPIO	FONE / FAX	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL	HORA DA SAÍDA
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL	CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL

ENDEREÇO	BAIRRO/DISTRITO	CEP

MUNICÍPIO	UF	FONE / FAX

FATURA/DUPLICATAS
34730/1 - 04/08/24 - 20543,82

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
20.543,82	1.549,23	0,00	0,00	20.543,82

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20.543,82

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
11				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
763 30049099	AMOXICILINA+CLAVULANATO DE POTASSIO 500MG+125MG CX C/ 18 COMP Marca: EMS Lote: 4B9267 - 30/05/2026 Qtde: 222.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	222,0000	84,6000	0,0000	18.781,20	18.781,20	1.314,68	0,00	7,00	0,00
2289 30049069	BESILAPIN 5MG CX C/ 500 COMP Marca: GEOLAB Lote: 2313217 - 30/09/2025 Qtde: 24.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	24,0000	16,0000	0,0000	384,00	384,00	69,12	0,00	18,00	0,00
1191 30049042	ATENOLOL 50MG CX C/ 60 COMP Marca: SANDOZ Lote: ND4146 - 31/05/2025 Qtde: 333.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	333,0000	4,1400	0,0000	1.378,62	1.378,62	165,43	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 4189 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 10/07/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 17.656,20	NF-e Nº: 34736 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP
Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.736
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/2

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0711.1950.5700.0100.5500.1000.0347.3610.0057.9386

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241472660947 - 10/07/2024 08:23:53

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	10/07/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
34736/1 - 09/08/24 - 17656,20

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
17.656,20	2.118,74	0,00	0,00	17.656,20

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	17.656,20

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF
ENDEREÇO	**MUNICÍPIO**			**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
13				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2638 30049099	PREGABALINA 75MG CX C/30 CAPS Marca: GERMED Lote: 3U6013 - 30/09/2025 Qtde: 299.00 Lote: 3X0894 - 15/12/2025 Qtde: 34.00 Lista: C1 Numero da FCI:	000 5102	CX	333,0000	11,4000	0,0000	3.796,20	3.796,20	455,54	0,00	12,00	0,00
1486 30049099	SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA 100MG CX C/ 30 COMP Marca: LEGRAND Lote: 3Y6936 - 10/02/2026 Qtde: 35.00 Lista: C1 Numero da FCI: 47ED6A40-D7A9-4ED8-A76C-97E82F902213	000 5102	CX	35,0000	40,8000	0,0000	1.428,00	1.428,00	171,36	0,00	12,00	0,00
3080 30049099	SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA 100MG CX C/ 30 COMP Marca: ALTHAIA Lote: 24060109 - 07/05/2026 Qtde: 165.00 Lista: C1 Numero da FCI: 5414DAE7-8F1A-4705-8ED2-BBDD3A139262	000 5102	CX	165,0000	40,8000	0,0000	6.732,00	6.732,00	807,84	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 4190 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA EMISSÃO: 10/07/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI			
DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 17.656,20	NF-e Nº: 34736 SÉRIE: 1 FOLHA: 2/2

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE	DANFE	CONTROLE FISCO
Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA **AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686** **Bairro: COLINA DA BOA VISTA** **18706-240 Avare - SP** **Fone: (14)3733-2601**	**DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA** 0 - ENTRADA 1 - SAÍDA [1] **Nº 34.736** **SÉRIE: 1** **FOLHA: 2/2**	CHAVE DE ACESSO **3524.0711.1950.5700.0100.5500.1000.0347.3610.0057.9386** Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora DADOS DA NF-e **135241472660947 - 10/07/2024 08:23:53**

NATUREZA DA OPERAÇÃO		
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC		
INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ
194.163.016.118		11.195.057/0001-00

483 30049099	SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO 50MG CX C/ 30 COMP Marca: GERMED Lote: 3Y4423 - 04/02/2026 Qtde: 200.00 Lista: C1 Numero da FCI: 86238494-6DC1-4CD1-BE6A-613A2B2EF590	000 5102	CX	200,0000	28,5000	0,0000	5.700,00	5.700,00	684,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS	
INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRAS 4190 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 12/07/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 12.870,00	NF-e Nº: 34792 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP
Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 34.792
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0711.1950.5700.0100.5500.1000.0347.9210.0058.0600

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241493255461 - 12/07/2024 08:17:45

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	12/07/2024
ENDEREÇO		**BAIRRO/DISTRITO**	**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038		CENTRO	18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
34792/1 - 11/08/24 - 12870,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
12.870,00	1.544,40	0,00	0,00	12.870,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12.870,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
3816 30049069	FOSFATO DE SITAGLIPTINA 50MG CX C/ 30 COMP Marca: RANBAXY Lote: PTF0109A - 31/12/2026 Qtde: 100.00 Numero da FCI:	000 5102	CX	100,0000	128,7000	0,0000	12.870,00	12.870,00	1.544,40	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
AUTOR COMPRA 4188 /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

RECEBEMOS DE Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA OS PRODUTOS DA NOTA FISCAL INDICADA
EMISSÃO: 21/08/2024 DESTINATÁRIO: PREFEITURA DE ITAI

DATA DE RECEBIMENTO	IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR	PREFEITURA DE ITAI Total NF: 39.000,00	NF-e Nº: 35355 SÉRIE: 1 FOLHA: 1/1

IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE

Avaremed Distribuidora de Medicamentos LTDA

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686
Bairro: COLINA DA BOA VISTA
18706-240 Avare - SP

Fone: (14)3733-2601

DANFE

DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA

0 - ENTRADA
1 - SAÍDA [1]

Nº 35.355
SÉRIE: 1
FOLHA: 1/1

CONTROLE FISCO

CHAVE DE ACESSO
3524.0811.1950.5700.0100.5500.1000.0353.5510.0060.0212

Consulta de autenticidade no portal nacional da NF-e www.nfe.fazenda.gov.br/portal ou no site da Sefaz Autorizadora

DADOS DA NF-e
135241830958200 - 21/08/2024 16:01:33

NATUREZA DA OPERAÇÃO
5102 VENDA DE MER ADQ REC D TERC

INSCRIÇÃO ESTADUAL	INSC. ESTADUAL DO SUBST. TRIBUTÁRIO	CNPJ	
194.163.016.118		11.195.057/0001-00	

DESTINATÁRIO / REMETENTE

NOME / RAZÃO SOCIAL			CNPJ	DATA EMISSÃO
PREFEITURA DE ITAI			46.634.200/0001-05	21/08/2024
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**	**DATA DA SAÍDA**
PRACA DA BANDEIRA, 1038	CENTRO		18730-029	
MUNICÍPIO	**FONE / FAX**	**UF**	**INSCRIÇÃO ESTADUAL**	**HORA DA SAÍDA**
Itai	(14)3761-9200	SP		

INFORMAÇÕES DO LOCAL DE ENTREGA

NOME / RAZÃO SOCIAL		CPF/CNPJ	INSCRIÇÃO ESTADUAL
ENDEREÇO	**BAIRRO/DISTRITO**		**CEP**
MUNICÍPIO		**UF**	**FONE / FAX**

FATURA/DUPLICATAS
35355/1 - 20/09/24 - 39000,00

CÁLCULO DO IMPOSTO

BASE DE CÁLCULO DO ICMS	VALOR DO ICMS	BASE DE CÁLCULO DO ICMS ST	VALOR DO ICMS ST	VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
39.000,00	4.680,00	0,00	0,00	39.000,00

VALOR DO FRETE	VALOR DO SEGURO	DESCONTO	OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS	VALOR DO IPI	VALOR TOTAL DA NOTA
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	39.000,00

TRANSPORTADOR / VOLUMES TRANSPORTADOS

RAZÃO SOCIAL	FRETE POR CONTA 0-EMITENTE 1-DESTINATARIO [0]	CÓDIGO ANNT	PLACA DO VEÍCULO	UF	CNPJ/CPF

ENDEREÇO	MUNICÍPIO	UF	INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE	ESPÉCIE	MARCA	NUMERAÇÃO	PESO BRUTO	PESO LÍQUIDO
1				0,0000	0,0000

DADOS DOS PRODUTOS / SERVIÇOS

CODIGO PRODUTO NCM/S	DESCRIÇÃO DO PRODUTO / SERVIÇO	CST CFOP	UNID	QTDE	VALOR UNITÁRIO	VALOR DESC UNI	VALOR TOTAL	BASE CÁLC. ICMS	VALOR ICMS	VALOR IPI	ALÍQ. ICMS	ALÍQ. IPI
2856 30049099	CANABIDIOL 200MG/ML 30 ML Marca: PRATI, DONADUZZI Lote: 24D45D - 08/04/2026 Qtde: 4.00 Lote: 24E07H - 13/05/2026 Qtde: 11.00 Lista: B1 Numero da FCI:	000 5102	FR	15,0000	2600,0000	0,0000	39.000,00	39.000,00	4.680,00	0,00	12,00	0,00

DADOS ADICIONAIS

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES	RESERVADO AO FISCO
NF REF. AC: 4762 - PROCESSO: 1294/2023 - LICITACAO: 18 - /	

Banco 001 (Banco do Brasil) - Agência 0203-8 - C/C 45617-9 / Banco 756 (SICOOB) - Agência 3197 - C/C 300.504-6 BANCO 104 (CAIXA) AG 0286 C/C 00004195-6

OUROWEB® - WWW.OUROWEB.COM.BR

PREFEITURA MUNICIPAL DE ORLÂNDIA

Estado de São Paulo

PÇA. CEL. ORLANDO, 600 – C. P. 77 – CEP 14.620-000 – FONE PABX (16) 3820-8000
CNPJ: 45.351.749/0001-11

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

A PREFEITURA MUNICIPAL DE ORLÂNDIA, CNPJ Nº 45.351.749/0001-11, situada à Praça Coronel Orlando, 600, Centro, em Orlândia/SP, ATESTA para os devidos fins que a empresa **AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA**, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ sob o nº 11.195.157/0001-85, com sede localizada na Avenida Gilberto Filgueiras, nº 1.686, letra A, bairro Colina da Boa Vista, em Avaré/SP, CEP: 18.706-240, forneceu **satisfatoriamente**, nos termos pactuados, os serviços abaixo nas condições descritas:

PREGÃO ELETRÔNICO 130/2024

OBJETO: **REGISTRO DE PREÇO PARA AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA ATENDER AÇÕES JUDICIAIS.**

Item	Especificação	Marca	Unidade	Quantidade	Valor Unitário
02	ATORVASTATINA CÁLCICA 40 MG	PFIZER LIPITOR	COMPRIMIDOS	450	R$ 10,00
06	DIOSMINA 900 MG + HESPERIDINA 100 MG	VITAMEDIC BIOVARIXON	COMPRIMIDOS	720	R$ 0,90
12	INSULINA GLARGINA 100 UI/ML. FRASCO COM 10 ML.	SANOFI LANTUS	FRASCOS	120	R$ 247,90

Atestamos ainda que os serviços foram prestados de acordo com o exigido nas especificações do edital e que houve o cumprimento dos prazos, não havendo nenhum registro de fatos que desabonem a conduta da empresa e suas responsabilidades.

Orlândia, 30 de Abril (04) de 2025

Helena Villela Rosa
Secretaria Adjunta de Saúde
SMS Orlândia-SP

Diego Roberto Meloni
Secretário Municipal de Saúde

Prova de Autenticidade válida até 20/01/2026

v4.0 - Dautin Blockchain certifica em 23/10/2025 09:52:01 que o documento de hash (SHA-256) 7433357792847d1b07d0477cc318680b00bd9850516b131ae42bc464323a9455 foi validado em 22/10/2025 16:14:15 através da transação blockchain 0x34ee0ea23ae611ed705aa0e717d4250bca60dcf77e2726572122372ff1232680 e pode ser verificado em https://www.dautin.com/FileCheck (NID: 292783)

Dautin Blockchain
Rua Dagoberto Nogueira, 100
Ed. Torre Azul - 11º Andar
Sala 1101, Centro, Itajaí - SC
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com



Prova de Autenticidade válida até 20/01/2026

CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A **Dautin Blockchain** CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **7433357792847d1b07d0477cc318680b00bd9850516b131ae42bc464323a9455** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes[1] através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **292783** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"ATESTADO ORLANDIA"**, cujo assunto é descrito como **"ATESTADO ORLANDIA"**, faz prova de que em **22/10/2025 16:14:06**, o responsável **Avarémed Distribuidora de Medicamentos Eireli (11.195.057/0001-00)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Avarémed Distribuidora de Medicamentos Eireli a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **23/10/2025 09:52:02** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa Dautin Blockchain de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Cívil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site **https://www.dautin.com** e informe o código da transação blockchain **0x34ee0ea23ae611ed705aa0e717d4250bca60dcf77e2726572122372ff1232680**.
Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em **https://blockscout.com/etc/mainnet/**

[1] Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.

DAUTIN
BLOCKCHAIN

Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.

JUCESP
19 10 23

AVARÉMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.

CNPJ/MF 11.195.057/0001-00

3ª ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS, brasileira, casada sob regime de comunhão parcial de bens, empresária, identidade nº 24.928.076-0 SSP/SP, CPF nº 170.325.088-55, residente e domiciliada na Rua Finlândia, nº 128, bairro Jardim Europa I, cidade de Avaré, Estado de São Paulo, CEP 18707-410, única sócia componente da sociedade limitada unipessoal **AVARÉMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.**, com sede, foro e domicílio no município de Avaré, Estado de São Paulo, na Rua Marcos Tamassia, nº 153, bairro Conjunto Habitacional Altos da Boa Vista, CEP 18708-380, com ato constitutivo arquivado na Junta Comercial de São Paulo sob o NIRE 3560053787-0 em sessão de 14/03/2014 e com a última alteração registrada sob nº 435.903/20-2 em sessão de 16/10/2020, inscrita no CNPJ sob nº 11.195.057/0001-00, resolve:

1) A sociedade passa a ter sua sede, foro e domicílio no município de Avaré, Estado de São Paulo, na Avenida Gilberto Filgueiras, nº 1.686, Letra A, bairro Colina da Boa Vista, CEP 18706-240, podendo manter, instalar ou encerrar agências, escritórios, representações ou filiais em qualquer localidade do território nacional e no exterior, por critério de seu titular, obedecendo às disposições legais vigentes.

2) A sócia **CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS** atualiza seu endereço residencial para Rua Finlândia, nº 128, bairro Jardim Europa I, cidade de Avaré, Estado de São Paulo, CEP 18707-410.

3) O **Art. 3º do contrato social, com a seguinte redação:** ***" - A titular CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS declara não possuir nenhuma outra empresa na modalidade EIRELI."***, é excluído e os demais serão renumerados sequencialmente.

4) Permanecem inalteradas todas as demais cláusulas não atingidas pela presente alteração passando o contrato social a vigorar com a seguinte nova redação:

AVARÉMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.

CNPJ/MF 11.195.057/0001-00

CONSOLIDAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

DO NOME EMPRESARIAL, SEDE, OBJETO, DECLARAÇÃO E DURAÇÃO

Art. 1º - A sociedade limitada unipessoal gira sob o nome empresarial de **AVARÉMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.** e tem sede, foro e domicílio no município de Avaré, Estado de São Paulo, na Avenida Gilberto Filgueiras, nº 1.686, Letra A, Colina da Boa Vista,

Prova de Autenticidade válida até 11/11/2025

v4.0 - Daubi Blockchain certifica em 13/08/2025 09:40:53 que o documento de hash (SHA-256) 7e626fe51b25ab0f03a8e3582415a1adde0deae67795c3d7d9bfc62ef001eb5 foi validado em 13/08/2025 08:49:34 através da transação blockchain 0xfcd0553027b744a40485f5ede4e2297f65c3943d539ca32bd1209f1b9b35c e pode ser verificado em https://www.daubi.com/FileCheck (NID: 282696)

JUCESP
19 10 23

CEP 18706-240, podendo manter, instalar ou encerrar agências, escritórios, representações ou filiais em qualquer localidade do território nacional e no exterior, por critério de seu titular, obedecendo às disposições legais vigentes.

Art. 2º - A sociedade limitada unipessoal tem por objetivo o Comércio Atacadista de Medicamentos e Drogas de Uso Humano – Distribuidora de Medicamentos (CNAE 4644-3/01) e Comércio Atacadista de Produtos Odontológicos (CNAE 4645-1/03).

Art. 3º - A sociedade limitada unipessoal iniciou suas atividades em 27/01/2011 e seu prazo de duração é por tempo indeterminado.

DO CAPITAL

Art. 4º - O capital social é de R$ 100.000,00 (cem mil reais), o qual está totalmente integralizado em moeda corrente nacional do País.

Parágrafo Único - De conformidade com a legislação em vigor, a responsabilidade da sócia é restrita ao valor do capital social.

DA ADMINISTRAÇÃO

Art. 5º - A administração da empresa caberá a sua sócia, **CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS** com poderes e atribuições de representar a empresa isoladamente, ativa e passivamente, judicial e extrajudicialmente, perante todas as repartições e entidades públicas, municipais, estaduais e federais, inclusive autarquias, bancos instituições financeiras e terceiros em geral, efetuando todos os negócios de interesse da empresa, autorizando o uso do nome empresarial.

§ 1º - A empresa poderá vir a ser administrada por terceiros, cuja designação será feita em ato separado.

§ 2º - O administrador poderá realizar a retirada *pró-labore* mensal, considerando os interesses da empresa e as limitações da Legislação vigente.

§ 3º - Por culpa no desempenho de suas funções o administrador responde solidariamente perante a empresa e terceiros prejudicados.

Art. 6º - Nos quatro primeiros meses seguintes ao término de cada exercício social, a sócia deliberará sobre as contas e designara administrador quando for o caso.

DO EXERCÍCIO SOCIAL E RESULTADOS

Prova de Autenticidade válida até 11/1/2025

v4.0 - Daubi Blockchain certifica em 13/08/2025 09:40:53 que o documento de hash (SHA-256)
7e9296fd1b25ab0f00a8e3582415a1adde6deae67795c3d7d6fe81d2ef001eb5 foi validado em 13/08/2025 08:49:34 através da transação blockchain
0xfcd0553027b744a40485f5ede4e2297f65c3943d539ca32bd1209f1b9fc35c e pode ser verificado em https://www.daubi.com/FileCheck (NID: 282696)

JUCESP
19 10 23

Art. 7º - O exercício social encerra-se a 31 de dezembro de cada ano, ocasião em que se procederá ao levantamento do balanço geral para apuração dos resultados do período.

Art. 8º - Os lucros ou prejuízos verificados nos balanços anuais serão atribuídos a sócia ou por ela suportados, podendo vir a serem transferidos para o exercício seguinte ou terem o destino que a titular houver por bem determinar, observadas as disposições legais a respeito.

DO FALECIMENTO

Art. 9º - Falecendo a sócia, a empresa continuará suas atividades com os herdeiros, sucessores e o incapaz. Não sendo possível ou inexistindo interesse destes, o valor de seus haveres será apurado e liquidado com base na situação patrimonial da empresa, à data da resolução, verificada em balanço especialmente levantado.

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 10º - O Administrador declara, sob as penas da Lei, que não está impedido de exercer a administração da empresa, por Lei Especial, ou em virtude de condenação criminal ou por se encontrar sob os efeitos dela, a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos; ou por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato, ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra normas de defesa de concorrência, contra as relações de consumo, fé pública, ou a propriedade.

Art. 11º - Fica eleito o foro da comarca de Avaré, estado de São Paulo, para o exercício e o cumprimento dos direitos e obrigações resultantes deste Contrato Social.

Avaré (SP), 28 de setembro de 2023.

Claudia Rodrigues dos Santos

Testemunhas:

Nome : Edinson Alves Lopes
RG : 30.649.424-3 SSP/SP

Nome : beatriz magda nogueira
RG : 41.701.319-X. SSP/SP.

v4.0 - Daubi Blockchain certifica em 13/08/2025 09:40:53 que o documento de hash (SHA-256)
7e626fe51b25ab0f00a9e3582415a1adde6deae67795c3e7d6fe818 2ef001eb5 foi validado em 13/08/2025 08:49:34 através da transação blockchain
0xfcd0550227b744a40485f5ede4e2297985c3943d539ca32bd1209f1b9fc35c e pode ser verificado em https://www.daubi.com/FileCheck (NID: 282696)

Prova de Autenticidade válida até 11/1/2025



v4.0 - Daubi Blockchain certifica em 13/08/2025 09:40:53 que o documento de hash (SHA-256)
7e626fb51b25ab0f03a8e3582415a1adade0deae67795c3d7d9bfc62ef001eb5 foi validado em 13/08/2025 08:49:34 através da transação blockchain
0xfcd0550227b744a40485f5ede4e2297985c3943d539ca32bd1209f1b9fc35c e pode ser verificado em https://www.daubi.com/FileCheck (NID: 282699)

Prova de Autenticidade válida até 11/1/2025

Dautin Blockchain
Rua Dagoberto Nogueira, 100
Ed. Torre Azul - 11º Andar
Sala 1101, Centro, Itajaí - SC
(47) 3514-7599 | (47) 99748-2223
www.dautin.com | dautin@dautin.com

Prova de Autenticidade válida até 11/11/2025

CERTIFICADO DE PROVA DE AUTENTICIDADE ELETRÔNICA

A **Dautin Blockchain** CERTIFICA para os devidos fins de direito que, o arquivo digital especificado com o tipo documental **Autenticação** e representado pela função hash criptográfica conhecida como SHA-256, de código **7e929fb51b25ab5f03a9e3582415a1adade0deae677f5c3d7d9bd162ef001eb5** foi autenticado de acordo com as Legislações e normas vigentes[1] através da rede blockchain Ethereum Classic, sob o identificador único denominado NID **282699** dentro do sistema.

A autenticação eletrônica do documento intitulado **"AVAREMED 3° ALTERAÇÃO"**, cujo assunto é descrito como **"AVAREMED 3° ALTERAÇÃO"**, faz prova de que em **13/08/2025 08:49:35**, o responsável **Avarémed Distribuidora de Medicamentos Eireli (11.195.057/0001-00)** tinha posse do arquivo com as mesmas características que foram reproduzidas na prova de autenticidade, sendo de Avarémed Distribuidora de Medicamentos Eireli a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a Dautin Blockchain

Este CERTIFICADO foi emitido em **13/08/2025 09:41:32** através do sistema de autenticação eletrônica da empresa Dautin Blockchain de acordo com o Art. 10, § 2º da MP 2200-2/2001, Art. 107 do Código Cívil e Art. 411, em seus §§ 2º e 3º do Código de Processo Civil, estando dessa maneira de acordo para o cumprimento do Decreto 10278/2020.

Para mais informações sobre a operação acesse o site **https://www.dautin.com** e informe o código da transação blockchain **0xfc4f255527b744a40486f3ede4e2297ff85c3943d539ca310a0120ff3189c35c**.
Também é possível acessar a consulta através da rede blockchain em **https://blockscout.com/etc/mainnet/**

[1] Legislação Vigente: Medida Provisória nº 2200-2/2001, Código Civil e Código de Processo Civil.

Presidência da República Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos
MEDIDA PROVISÓRIA 2.200-2
DE 24 DE AGOSTO DE 2001.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 30/01/2024 | Edição: 21 | Seção: 1 | Página: 53

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/4ª Diretoria/Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária/Coordenação de Autorização de Funcionamento de Empresas

RESOLUÇÃO-RE Nº 351, DE 29 DE JANEIRO DE 2024

A COORDENADORA SUBSTITUTA DE AUTORIZAÇÃO DE FUNCIONAMENTO DE EMPRESAS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1˚ do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n˚ 585, de 10 de dezembro de 2021, 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.

TACIANE PIMENTEL DA SILVA

ANEXO

ZOEE SOLUTIONS LTDA. / 28.056.326/0001-50

25351.677507/2023-00 / 8279710

ARMAZENAR: CORRELATOS

DISTRIBUIR: CORRELATOS

EXPEDIR: CORRELATOS

IMPORTAR: CORRELATOS

867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 0035299240

CONSTANTINO LIMA DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA / 30.576.065/0001-40

25351.864889/2023-00 / 8284108

ARMAZENAR: CORRELATOS

DISTRIBUIR: CORRELATOS

EXPEDIR: CORRELATOS

TRANSPORTAR: CORRELATOS

867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 0011248246

LST TRANSPORTES RODOVIARIOS DE CARGAS LTDA / 80.457.377/0001-03

25351.843401/2023-01 / 3127904

ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.

TRANSPORTAR: SANEANTE DOMIS.

716 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 0039542246

DROGACENTER PATIS LTDA / 16.830.413/0001-33

25351.473882/2013-01 / 0985373

COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / CORRELATOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE

DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS AO CONTROLE ESPECIAL

DISTRIBUIR: CORRELATOS

EMBALAR: CORRELATOS

EXPEDIR: CORRELATOS

EXPORTAR: CORRELATOS

FABRICAR: CORRELATOS

IMPORTAR: CORRELATOS

REEMBALAR: CORRELATOS

867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 0100551246

25351.005125/2003-28 / 8013239

ARMAZENAR: CORRELATOS

DISTRIBUIR: CORRELATOS

EMBALAR: CORRELATOS

EXPEDIR: CORRELATOS

EXPORTAR: CORRELATOS

FABRICAR: CORRELATOS

IMPORTAR: CORRELATOS

REEMBALAR: CORRELATOS

867 - AFE - ALTERAÇÃO - PRODUTOS PARA SAÚDE - AMPLIAÇÃO OU REDUÇÃO DE ATIVIDADES / 0100623247

L. M. RAMOS & CIA LTDA - EPP / 09.499.893/0001-36

25351.770402/2015-28 / 3067077

TRANSPORTAR: SANEANTE DOMIS.

714 - AFE - ALTERAÇÃO - SANEANTES DOMISSANITÁRIOS - ENDEREÇO MATRIZ / 0048238244

ROMERIO RODRIGUES DA SILVA LTDA / 03.164.995/0002-03

25351.599861/2017-30 / 7550791

COMÉRCIO: ALIMENTOS PERMITIDOS / CORRELATOS / COSMÉTICOS / PERFUMES / PRODUTOS DE HIGIENE

DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS, INCLUSIVE SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL

PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: -

7110 - AFE - ALTERAÇÃO - FARMÁCIAS E DROGARIAS - RAZÃO SOCIAL / 0100360246

AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA-EPP / 11.195.057/0001-00

25351.399657/2012-31 / 1092666

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO

70798 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E/OU INSUMOS FARMACÊUTICOS - ENDEREÇO MATRIZ / 0035281243

DROGARIA YAMA FARMA LTDA / 11.510.621/0001-31

25351.978998/2021-33 / 7866791

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 30/01/2024 | Edição: 21 | Seção: 1 | Página: 58

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/4ª Diretoria/Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária/Coordenação de Autorização de Funcionamento de Empresas

RESOLUÇÃO-RE Nº 356, DE 29 DE JANEIRO DE 2024

A COORDENADORA SUBSTITUTA DE AUTORIZAÇÃO DE FUNCIONAMENTO DE EMPRESAS DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, no uso das atribuições que lhe confere o art. 144, aliado ao art. 203, I, §1˚ do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n˚ 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Alterar Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução, de acordo com a Portaria n˚. 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.

TACIANE PIMENTEL DA SILVA

ANEXO

ARTE PHARMA MEDICAMENTOS CAIAPONIA LTDA / 16.616.962/0001-00

25351.378816/2013-10 / 1399761

MANIPULAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS

70803 - AE - ALTERAÇÃO - RAZÃO SOCIAL / 0101541244

UPS SCS TRANSPORTES (BRASIL) S.A / 53.284.634/0001-80

25351.438340/2015-22 / 1143133

TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS / MEDICAMENTO

70804 - AE - ALTERAÇÃO - ENDEREÇO / 0061601241

FARMOQUIMICA SA / 33.349.473/0016-34

25351.853473/2023-58 / 1304553

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO

IMPORTAR: MEDICAMENTO

70808 - AE - ALTERAÇÃO - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADE / 0035050241

NOVA MINAS TRANSPORTES E LOCAÇÕES LTDA / 42.934.489/0001-19

25351.615403/2014-62 / 1122516

ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS / MEDICAMENTO

EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS / MEDICAMENTO

TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS / MEDICAMENTO

70807 - AE - ALTERAÇÃO - AMPLIAÇÃO DE CLASSE / 0065913248

PHARMAHOSP COMERCIO DE MEDICAMENTOS E MATERIAIS HOSPITALARES LTDA / 32.606.538/0001-30

25351.313485/2019-68 / 1192586

ARMAZENAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS / MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS / MEDICAMENTO

EXPEDIR: INSUMOS FARMACÊUTICOS / MEDICAMENTO

70804 - AE - ALTERAÇÃO - ENDEREÇO / 0101516240

AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA-EPP / 11.195.057/0001-00

25351.504291/2014-81 / 1115460

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO

70804 - AE - ALTERAÇÃO - ENDEREÇO / 0036541249

PENAFORT COMERCIO DE MATERIAIS HOSPITALARES LTDA / 41.348.044/0001-94

25351.572125/2023-82 / 1298342

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO

TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

70804 - AE - ALTERAÇÃO - ENDEREÇO / 0052443248

CONSTANTINO LIMA DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA / 30.576.065/0001-40

25351.864922/2023-93 / 1304631

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO

TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

70808 - AE - ALTERAÇÃO - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADE / 0011247240

CAJIENSE DISTRIBUIDORA FARMACEUTICA LTDA / 01.333.682/0001-17

25351.884299/2023-95 / 1304934

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO

TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

70808 - AE - ALTERAÇÃO - AMPLIAÇÃO DE ATIVIDADE / 0015202241

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.

Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Dados da Empresa Nacional

Razão Social
AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA-EPP

CNPJ
11.195.057/0001-00

Nome Fantasia
L.A.F. DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS

Endereço na Internet

SAC

Endereço Completo
AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, N.º 1686 LETRA A - COLINA DA BOA VISTA CEP: 18.706-240

Cidade/UF
AVARÉ/SP

Responsável Técnico
LUCIANE GARCIA DOS SANTOS

Responsável Legal
CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS

Dados do Cadastro

Nº da Autorização
1.09266-6

Data da Autorização
03/12/2012

Situação
Ativa

Nº do Processo
25351.399657/2012-31

Autorização
Medicamento

Atividades / Classes

Armazenar

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Expedir

- Medicamento

Voltar

funcionamento.dados_inspecao

Nenhum registro encontrado

Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Dados da Empresa Nacional

Razão Social
AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA-EPP

CNPJ
11.195.057/0001-00

Nome Fantasia
L.A.F. DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS

Endereço na Internet

SAC

Endereço Completo
AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, N.º 1686 LETRA A - COLINA DA BOA VISTA CEP: 18.706-240

Cidade/UF
AVARÉ/SP

Responsável Técnico
LUCIANE GARCIA DOS SANTOS

Responsável Legal
CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS

Dados do Cadastro

Nº da Autorização
1.11546-0

Data da Autorização
08/09/2014

Situação
Ativa

Nº do Processo
25351.504291/2014-81

Autorização
Medicamento **Especial**

Atividades / Classes

Armazenar

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Expedir

- Medicamento

Voltar

funcionamento.dados_inspecao

Nenhum registro encontrado

TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.		
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023	CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	15		

TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
NIRE	35600537870
CNPJ	11.195.057/0001-00
Número de Ordem	15
Natureza do Livro	Livro Diário Geral
Município	AVARE
Data do arquivamento dos atos constitutivos	14/03/2014
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária	
Data de encerramento do exercício social	31/12/2023
Quantidade total de linhas do arquivo digital	61326

TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Natureza do Livro	Livro Diário Geral
Número de ordem	15
Quantidade total de linhas do arquivo digital	61326
Data de inicio	01/01/2023
Data de término	31/12/2023

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 66.0D.10.AC.FE.71.07.73.93.D0.02.5B.76.41.C0.C5.24.BB.0E.CD-7, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 10.2.1 do Visualizador

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023
CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	15
Período Selecionado:	01 de Janeiro de 2023 a 31 de Dezembro de 2023

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
A T I V O		R$ 4.895.666,23	R$ 6.949.051,15
CIRCULANTE		R$ 4.675.876,10	R$ 6.600.588,36
DISPONIVEL		R$ 2.468.925,70	R$ 3.373.458,68
CAIXA GERAL		R$ 2.468.925,70	R$ 3.373.458,68
Caixa		R$ 2.468.925,70	R$ 3.373.458,68
REALIZAVEL A CURTO PRAZO		R$ 2.206.950,40	R$ 3.227.129,68
CLIENTES		R$ 582.777,79	R$ 952.223,85
Clientes p/ Vendas		R$ 582.777,79	R$ 952.223,85
ESTOQUES		R$ 1.618.490,44	R$ 2.274.905,83
Mercadorias para Revenda		R$ 1.618.490,44	R$ 2.274.905,83
TRIBUTOS A RECUPERAR / COMPENSAR		R$ 5.682,17	R$ 0,00
ICMS a Compensar		R$ 5.682,17	R$ 0,00
NÃO CIRCULANTE		R$ 219.790,13	R$ 348.462,79
IMOBILIZADO		R$ 236.086,52	R$ 396.076,52
BENS MÓVEIS		R$ 32.605,13	R$ 192.595,13
Máquinas e Equipamentos		R$ 32.605,13	R$ 32.605,13
Veículos		R$ 0,00	R$ 159.990,00
BENS IMÓVEIS		R$ 203.481,39	R$ 203.481,39
Prédio Jardim São Paulo II Lote nº 445		R$ 203.481,39	R$ 203.481,39
(-) DEPRECIAÇÕES ACUMULADAS		R$ (16.296,39)	R$ (47.613,73)
(-) DEPRECIAÇÕES		R$ (16.296,39)	R$ (47.613,73)
(-) Máquinas e Equipamentos - Deprec.Acum.		R$ (16.296,39)	R$ (20.949,17)
Veículos - Deprec.Acumulada		R$ 0,00	R$ (26.664,56)
P A S S I V O		R$ 4.895.666,23	R$ 6.949.051,15
CIRCULANTE		R$ 2.905.122,02	R$ 3.605.167,84
EXIGÍVEL A CURTO PRAZO		R$ 2.896.632,18	R$ 3.597.154,28
FORNECEDORES		R$ 2.276.255,08	R$ 2.508.362,22
Duplicatas a Pagar		R$ 2.276.255,08	R$ 2.508.362,22
OBRIGAÇÕES TRABALHISTAS		R$ 8.834,00	R$ 7.254,00
Salários a Pagar		R$ 8.834,00	R$ 7.254,00
OBRIGAÇÕES PREVIDENCIÁRIAS		R$ 8.118,74	R$ 12.226,66

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 66.0D.10.AC.FE.71.07.73.93.D0.02.5B.76.41.C0.C5.24.BB.0E.CD-7, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 10.2.1 do Visualizador

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023
CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	15
Período Selecionado:	01 de Janeiro de 2023 a 31 de Dezembro de 2023

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
FGTS a Recolher		R$ 1.760,57	R$ 2.628,26
INSS a Recolher		R$ 6.358,17	R$ 9.598,40
OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS		R$ 125.430,63	R$ 183.526,94
Provisão I.R.P.J. a Recolher		R$ 77.181,55	R$ 40.728,65
Provisão Contribuição Social a Recolher		R$ 44.918,04	R$ 80.630,27
I.R.R.F a Recolher		R$ 3.331,04	R$ 4.782,24
ICMS a Recolher		R$ 0,00	R$ 56.896,45
ISS Retido a Recolher		R$ 0,00	R$ 489,33
FINANCIAMENTOS/EMPRÉSTIMOS		R$ 0,00	R$ 40.649,86
Financiamentos		R$ 0,00	R$ 46.291,80
Juros a Transcorrer s/ Financiamentos		R$ 0,00	R$ (5.641,94)
OUTRAS OBRIGAÇÕES		R$ 2.640,00	R$ 2.785,00
Honorários Contábeis a Pagar		R$ 2.640,00	R$ 2.785,00
LUCROS / PRÓ-LABORE A PAGAR		R$ 475.353,73	R$ 842.349,60
Retiradas Pró-Labore a Pagar		R$ 2.157,36	R$ 2.349,60
Lucro a Distribuir- Claudia R.dos Santos		R$ 473.196,37	R$ 840.000,00
PROVISÕES		R$ 8.489,84	R$ 8.013,56
TRABALHISTAS		R$ 8.489,84	R$ 8.013,56
Férias		R$ 8.489,84	R$ 8.013,56
PATRIMONIO LIQUIDO		R$ 1.990.544,21	R$ 3.343.883,31
CAPITAL SUBSCRITO		R$ 100.000,00	R$ 100.000,00
CAPITAL SOCIAL		R$ 100.000,00	R$ 100.000,00
Capital Social Integralizado		R$ 100.000,00	R$ 100.000,00
RESERVAS		R$ 1.890.544,21	R$ 3.243.883,31
RESERVAS DE LUCROS		R$ 1.890.544,21	R$ 3.243.883,31
Reservas de Lucros - Anteriores		R$ 1.890.544,21	R$ 0,00
Reservas de Lucros - Exercício		R$ 0,00	R$ 3.243.883,31

TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023
CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	15

TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
NIRE	35600537870
CNPJ	11.195.057/0001-00
Número de Ordem	15
Natureza do Livro	Livro Diário Geral
Município	AVARE
Data do arquivamento dos atos constitutivos	14/03/2014
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária	
Data de encerramento do exercício social	31/12/2023
Quantidade total de linhas do arquivo digital	61326

TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Natureza do Livro	Livro Diário Geral
Número de ordem	15
Quantidade total de linhas do arquivo digital	61326
Data de inicio	01/01/2023
Data de término	31/12/2023

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 66.0D.10.AC.FE.71.07.73.93.D0.02.5B.76.41.C0.C5.24.BB.0E.CD-7, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023
CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	15
Período Selecionado:	01 de Janeiro de 2023 a 31 de Dezembro de 2023

Descrição	Nota	Saldo anterior	Saldo atual
RECEITA BRUTA		R$ 16.474.708,58	R$ 33.299.378,98
RECEITAS OPERACIONAIS		R$ 16.474.708,58	R$ 33.299.378,98
Vendas de Mercadorias		R$ 16.474.708,58	R$ 33.299.378,98
(-) DEDUÇÕES DA RECEITA BRUTA		R$ (2.812.109,06)	R$ (3.987.901,83)
(-) ABATIMENTOS / DESCONTOS / IMPOSTOS		R$ (2.812.109,06)	R$ (3.987.901,83)
(-) Cancelamentos / Devoluções		R$ (546.262,97)	R$ (434.221,31)
(-) ICMS sobre Vendas		R$ (2.265.846,09)	R$ (3.553.680,52)
RECEITA OPERACIONAL LÍQUIDA		R$ 13.662.599,52	R$ 29.311.477,15
(-) CUSTOS		R$ (12.301.947,18)	R$ (22.785.541,87)
(-) CUSTO DAS MERC.VENDIDAS		R$ (12.301.947,18)	R$ (22.785.541,87)
(-) Custo das Mercadorias		R$ (12.301.947,18)	R$ (22.785.541,87)
Lucro Bruto		R$ 1.360.652,34	R$ 6.525.935,28
(-) RECEITAS / DESPESAS FINANCEIRAS		R$ (5.323,26)	R$ (30.714,79)
(-) DESPESAS FINANCEIRAS		R$ (5.323,26)	R$ (30.714,79)
(-) Despesas Bancárias		R$ 0,00	R$ (3.617,26)
(-) Juros Passivos		R$ (5.323,26)	R$ (27.097,53)
(-) DESPESAS		R$ (496.690,03)	R$ (952.440,65)
(-) DESPESAS COM PESSOAL		R$ (237.730,97)	R$ (289.355,92)
(-) Contribuição P/ FGTS		R$ (12.982,28)	R$ (17.077,09)
(-) Décimo Terceiro Salário		R$ (13.131,67)	R$ (17.511,76)
(-) Férias		R$ (20.749,30)	R$ (23.191,59)
(-) Previdência Social - INSS		R$ (49.308,05)	R$ (63.515,26)
(-) Salários		R$ (139.879,67)	R$ (166.375,22)
(-) Saúde Ocupacional		R$ (1.680,00)	R$ (1.685,00)
(-) DESPESAS GERAIS / ADMINISTRATIVAS		R$ (248.792,80)	R$ (624.227,44)
(-) Água e Esgoto		R$ (319,40)	R$ (1.416,01)
(-) Aluguel de Imóveis		R$ 0,00	R$ (60.000,00)
(-) Assistência Contábil		R$ (31.680,00)	R$ (33.420,00)
(-) Bens de Consumo (Peq. valor)		R$ (11.116,81)	R$ (19.536,88)
(-) Conservação de Bens		R$ (5.424,91)	R$ (24.194,71)
(-) Coleta de Lixo - RSS		R$ (2.816,10)	R$ (3.060,00)
(-) Cópia / Legalização de Documentos		R$ (220,14)	R$ (64,60)
(-) Despesas c/ Segurança		R$ (2.053,00)	R$ (1.139,35)
(-) Despesas com Veículos		R$ (93.757,45)	R$ (156.677,85)

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 66.0D.10.AC.FE.71.07.73.93.D0.02.5B.76.41.C0.C5.24.BB.0E.CD-7, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 10.2.1 do Visualizador

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/dc1b1933-8024-481c-b58c-d9d304973a25.pdf

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.		
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023	CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	15		
Período Selecionado:	01 de Janeiro de 2023 a 31 de Dezembro de 2023		

Descrição	Nota	Saldo anterior	Saldo atual
(-) Despesas Postais		R$ (2.053,34)	R$ (1.646,67)
(-) Energia Elétrica		R$ (2.776,75)	R$ (5.457,73)
(-) Impressos / Material de Escritório		R$ (7.566,04)	R$ (5.921,03)
(-) Internet		R$ (1.157,39)	R$ (1.799,66)
(-) Manutenção Software		R$ (20.886,21)	R$ (18.934,12)
(-) Multas Moratórias e Outras		R$ (179,15)	R$ (125,57)
(-) Seguros		R$ (9.603,45)	R$ (16.688,42)
(-) Serviços Terceiros - PJ		R$ (24.986,80)	R$ (238.363,91)
Telefone		R$ (265,52)	R$ 0,00
(-) Contribuições Entidades de Classe		R$ (1.282,32)	R$ (1.257,17)
(-) Retiradas Pró-Labore		R$ (29.088,00)	R$ (31.536,00)
(-) Taxa de Cobrança		R$ (1.560,02)	R$ (2.987,76)
(-) DESPESAS TRIBUTÁRIAS		R$ (4.883,76)	R$ (7.539,95)
(-) Diferencial de Alíquota - ICMS		R$ (3.396,36)	R$ (7.082,79)
(-) Taxa de Licença		R$ (884,40)	R$ (117,70)
(-) Taxas Diversas		R$ 0,00	R$ (339,46)
Taxas - Vigilância Sanitária / ANVISA		R$ (603,00)	R$ 0,00
(-) DEPRECIAÇÕES / AMORTIZAÇÕES		R$ (5.282,50)	R$ (31.317,34)
(-) Depreciações do Imobilizado		R$ (5.282,50)	R$ (31.317,34)
Lucro Operacional		R$ 858.639,05	R$ 5.542.779,84
RESULTADO NÃO OPERACIONAL		R$ 81.153,45	R$ 205.609,74
RECEITAS NÃO OPERACIONAIS		R$ 81.153,45	R$ 205.609,74
Lucros Vendas - Ativo Imobilizado		R$ 9.670,08	R$ 0,00
Brindes / Bonificações		R$ 71.483,37	R$ 205.609,74
(-) PROVISÕES		R$ (466.596,13)	R$ (988.246,85)
(-) PROVISÃO IR / CONTRIBUIÇÃO SOCIAL		R$ (466.596,13)	R$ (988.246,85)
(-) Contr.Social s/ Lucro Presumido		R$ (172.027,22)	R$ (354.943,69)
(-) I.R. s/ Lucro Presumido		R$ (294.568,91)	R$ (633.303,16)
Lucro Líquido do Período		R$ 473.196,37	R$ 4.760.142,73

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023
CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	15
Período Selecionado:	01 de Janeiro de 2023 a 31 de Dezembro de 2023

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
A T I V O		R$ 4.895.666,23	R$ 6.949.051,15
CIRCULANTE		R$ 4.675.876,10	R$ 6.600.588,36
DISPONIVEL		R$ 2.468.925,70	R$ 3.373.458,68
CAIXA GERAL		R$ 2.468.925,70	R$ 3.373.458,68
Caixa		R$ 2.468.925,70	R$ 3.373.458,68
REALIZAVEL A CURTO PRAZO		R$ 2.206.950,40	R$ 3.227.129,68
CLIENTES		R$ 582.777,79	R$ 952.223,85
Clientes p/ Vendas		R$ 582.777,79	R$ 952.223,85
ESTOQUES		R$ 1.618.490,44	R$ 2.274.905,83
Mercadorias para Revenda		R$ 1.618.490,44	R$ 2.274.905,83
TRIBUTOS A RECUPERAR / COMPENSAR		R$ 5.682,17	R$ 0,00
ICMS a Compensar		R$ 5.682,17	R$ 0,00
NÃO CIRCULANTE		R$ 219.790,13	R$ 348.462,79
IMOBILIZADO		R$ 236.086,52	R$ 396.076,52
BENS MÓVEIS		R$ 32.605,13	R$ 192.595,13
Máquinas e Equipamentos		R$ 32.605,13	R$ 32.605,13
Veículos		R$ 0,00	R$ 159.990,00
BENS IMÓVEIS		R$ 203.481,39	R$ 203.481,39
Prédio Jardim São Paulo II Lote nº 445		R$ 203.481,39	R$ 203.481,39
(-) DEPRECIAÇÕES ACUMULADAS		R$ (16.296,39)	R$ (47.613,73)
(-) DEPRECIAÇÕES		R$ (16.296,39)	R$ (47.613,73)
(-) Máquinas e Equipamentos - Deprec.Acum.		R$ (16.296,39)	R$ (20.949,17)
Veículos - Deprec.Acumulada		R$ 0,00	R$ (26.664,56)
P A S S I V O		R$ 4.895.666,23	R$ 6.949.051,15
CIRCULANTE		R$ 2.905.122,02	R$ 3.605.167,84
EXIGÍVEL A CURTO PRAZO		R$ 2.896.632,18	R$ 3.597.154,28
FORNECEDORES		R$ 2.276.255,08	R$ 2.508.362,22
Duplicatas a Pagar		R$ 2.276.255,08	R$ 2.508.362,22
OBRIGAÇÕES TRABALHISTAS		R$ 8.834,00	R$ 7.254,00
Salários a Pagar		R$ 8.834,00	R$ 7.254,00
OBRIGAÇÕES PREVIDENCIÁRIAS		R$ 8.118,74	R$ 12.226,66

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 66.0D.10.AC.FE.71.07.73.93.D0.02.5B.76.41.C0.C5.24.BB.0E.CD-7, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 10.2.1 do Visualizador

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023
CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	15
Período Selecionado:	01 de Janeiro de 2023 a 31 de Dezembro de 2023

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
FGTS a Recolher		R$ 1.760,57	R$ 2.628,26
INSS a Recolher		R$ 6.358,17	R$ 9.598,40
OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS		R$ 125.430,63	R$ 183.526,94
Provisão I.R.P.J. a Recolher		R$ 77.181,55	R$ 40.728,65
Provisão Contribuição Social a Recolher		R$ 44.918,04	R$ 80.630,27
I.R.R.F a Recolher		R$ 3.331,04	R$ 4.782,24
ICMS a Recolher		R$ 0,00	R$ 56.896,45
ISS Retido a Recolher		R$ 0,00	R$ 489,33
FINANCIAMENTOS/EMPRÉSTIMOS		R$ 0,00	R$ 40.649,86
Financiamentos		R$ 0,00	R$ 46.291,80
Juros a Transcorrer s/ Financiamentos		R$ 0,00	R$ (5.641,94)
OUTRAS OBRIGAÇÕES		R$ 2.640,00	R$ 2.785,00
Honorários Contábeis a Pagar		R$ 2.640,00	R$ 2.785,00
LUCROS / PRÓ-LABORE A PAGAR		R$ 475.353,73	R$ 842.349,60
Retiradas Pró-Labore a Pagar		R$ 2.157,36	R$ 2.349,60
Lucro a Distribuir- Claudia R.dos Santos		R$ 473.196,37	R$ 840.000,00
PROVISÕES		R$ 8.489,84	R$ 8.013,56
TRABALHISTAS		R$ 8.489,84	R$ 8.013,56
Férias		R$ 8.489,84	R$ 8.013,56
PATRIMONIO LIQUIDO		R$ 1.990.544,21	R$ 3.343.883,31
CAPITAL SUBSCRITO		R$ 100.000,00	R$ 100.000,00
CAPITAL SOCIAL		R$ 100.000,00	R$ 100.000,00
Capital Social Integralizado		R$ 100.000,00	R$ 100.000,00
RESERVAS		R$ 1.890.544,21	R$ 3.243.883,31
RESERVAS DE LUCROS		R$ 1.890.544,21	R$ 3.243.883,31
Reservas de Lucros - Anteriores		R$ 1.890.544,21	R$ 0,00
Reservas de Lucros - Exercício		R$ 0,00	R$ 3.243.883,31

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 66.0D.10.AC.FE.71.07.73.93.D0.02.5B.76.41.C0.C5.24.BB.0E.CD-7, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 10.2.1 do Visualizador

DEMONSTRAÇÃO DE LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.				
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023	CNP	11.195.057/0001-00	Número de Ordem do Livro:	15
Período Selecionado:	01 de Janeiro de 2023 a 31 de Dezembro de 2023				

Histórico	Código de Aglutinação das Contas de Patrimônio Líquido
	Lucros/Prejuízos Acumulados (R$)
Dividendos	(-)1.516.259,42
Reservas	(-)3.243.883,31
Resultado Liquido do Exercício	4.760.142,73
Notas	

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 66.0D.10.AC.FE.71.07.73.93.D0.02.5B.76.41.C0.C5.24.BB.0E.CD-7, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

MINISTÉRIO DA FAZENDA
SECRETARIA DA RECEITA FEDERAL DO BRASIL
SISTEMA PÚBLICO DE ESCRITURAÇÃO DIGITAL – Sped Versão: 10.2.1

RECIBO DE ENTREGA DE ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL DIGITAL

IDENTIFICAÇÃO DO TITULAR DA ESCRITURAÇÃO

NIRE	CNPJ	
35600537870	11.195.057/0001-00	

NOME EMPRESARIAL
AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.

IDENTIFICAÇÃO DA ESCRITURAÇÃO

FORMA DA ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL	PERÍODO DA ESCRITURAÇÃO
Livro Diário (Completo - sem escrituração Auxiliar)	01/01/2023 a 31/12/2023
NATUREZA DO LIVRO	**NÚMERO DO LIVRO**
Livro Diário Geral	15

IDENTIFICAÇÃO DO ARQUIVO (HASH)
66.0D.10.AC.FE.71.07.73.93.D0.02.5B.76.41.C0.C5.24.BB.0E.CD

ESTE LIVRO FOI ASSINADO COM OS SEGUINTES CERTIFICADOS DIGITAIS:

QUALIFICAÇÃO DO SIGNATARIO	CPF/CNPJ	NOME	Nº SÉRIE DO CERTIFICADO	VALIDADE	RESPONSÁVEL LEGAL
CONTABILISTA	26733317869	ROBINSON PLENS LOPES:26733317869	307157340854801755201359	06/06/2024 a 06/06/2027	Não
Pessoa Jurídica (e-CNPJ ou e-PJ)	11195057000100	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA:11195057000100	239127649204664021904774	31/08/2023 a 30/08/2024	Sim

NÚMERO DO RECIBO:

66.0D.10.AC.FE.71.07.73.93.D0.02.5B.
76.41.C0.C5.24.BB.0E.CD-7

Escrituração recebida via Internet
pelo Agente Receptor SERPRO

em 15/06/2024 às 09:22:41

E6.FF.EE.76.9D.90.0D.D1
05.BC.30.C1.8D.1D.08.60

Considera-se autenticado o livro contábil a que se refere este recibo, dispensando-se a autenticação de que trata o art. 39 da Lei nº 8.934/1994. Este recibo comprova a autenticação.

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.

ANÁLISE CONTÁBIL-FINANCEIRA

DENOMINAÇÃO SOCIAL:
AVARÉMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
CNPJ:
11.195.057/0001-00

ÍNDICES DE AVALIAÇÃO

1 – LIQUIDEZ GERAL: **1,8**	
LG = 6.600.588,36 / 3.605.167,84	ATIVO CIRCULANTE + REALIZAVEL A LONGO PRAZO / PASSIVO CIRCULANTE + EXIGIVEL A LONGO PRAZO
2 – SOLVÊNCIA GERAL: **1,9**	
SG = 6.949.051,15 / 3.605.167,84	ATIVO TOTAL / PASSIVO CIRCULANTE + EXIGIVEL A LONGO PRAZO
3 – LIQUIDEZ CORRENTE: **1,8**	
LC = 6.600.588,36 / 3.605.167,84	ATIVO CIRCULANTE / PASSIVO CIRCULANTE
4 – GRAU DE ENDIVIDAMENTO: **0,5**	
GE = 3.605,167,84 / 6.949.051,15	PASSIVO CIRCULANTE + EXIGIVEL A LONGO PRAZO / ATIVO TOTAL

DATA: 17/06/2024

CONTADOR: ROBINSON PLENS LOPES / CRC: 1SP261247/O-3

ASSINATURA DO CONTADOR:_____

gov.br Documento assinado digitalmente
ROBINSON PLENS LOPES
Data: 17/06/2024 08:02:40-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

RESPONSÁVEL PELA EMPRESA: CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS

ASSINATURA RESP. EMPRESA:_____

gov.br Documento assinado digitalmente
CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS
Data: 17/06/2024 08:00:35-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

OBSERVAÇÕES: REFERE-SE AO PERÍODO DE ESCRITURAÇÃO DE **2023**

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/dc1b1933-8024-481c-b58c-d9d304973a25.pdf

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023
CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	15
Período Selecionado:	01 de Janeiro de 2023 a 31 de Dezembro de 2023

Descrição	Nota	Saldo anterior	Saldo atual
RECEITA BRUTA		R$ 16.474.708,58	R$ 33.299.378,98
RECEITAS OPERACIONAIS		R$ 16.474.708,58	R$ 33.299.378,98
Vendas de Mercadorias		R$ 16.474.708,58	R$ 33.299.378,98
(-) DEDUÇÕES DA RECEITA BRUTA		R$ (2.812.109,06)	R$ (3.987.901,83)
(-) ABATIMENTOS / DESCONTOS / IMPOSTOS		R$ (2.812.109,06)	R$ (3.987.901,83)
(-) Cancelamentos / Devoluções		R$ (546.262,97)	R$ (434.221,31)
(-) ICMS sobre Vendas		R$ (2.265.846,09)	R$ (3.553.680,52)
RECEITA OPERACIONAL LÍQUIDA		R$ 13.662.599,52	R$ 29.311.477,15
(-) CUSTOS		R$ (12.301.947,18)	R$ (22.785.541,87)
(-) CUSTO DAS MERC.VENDIDAS		R$ (12.301.947,18)	R$ (22.785.541,87)
(-) Custo das Mercadorias		R$ (12.301.947,18)	R$ (22.785.541,87)
Lucro Bruto		R$ 1.360.652,34	R$ 6.525.935,28
(-) RECEITAS / DESPESAS FINANCEIRAS		R$ (5.323,26)	R$ (30.714,79)
(-) DESPESAS FINANCEIRAS		R$ (5.323,26)	R$ (30.714,79)
(-) Despesas Bancárias		R$ 0,00	R$ (3.617,26)
(-) Juros Passivos		R$ (5.323,26)	R$ (27.097,53)
(-) DESPESAS		R$ (496.690,03)	R$ (952.440,65)
(-) DESPESAS COM PESSOAL		R$ (237.730,97)	R$ (289.355,92)
(-) Contribuição P/ FGTS		R$ (12.982,28)	R$ (17.077,09)
(-) Décimo Terceiro Salário		R$ (13.131,67)	R$ (17.511,76)
(-) Férias		R$ (20.749,30)	R$ (23.191,59)
(-) Previdência Social - INSS		R$ (49.308,05)	R$ (63.515,26)
(-) Salários		R$ (139.879,67)	R$ (166.375,22)
(-) Saúde Ocupacional		R$ (1.680,00)	R$ (1.685,00)
(-) DESPESAS GERAIS / ADMINISTRATIVAS		R$ (248.792,80)	R$ (624.227,44)
(-) Água e Esgoto		R$ (319,40)	R$ (1.416,01)
(-) Aluguel de Imóveis		R$ 0,00	R$ (60.000,00)
(-) Assistência Contábil		R$ (31.680,00)	R$ (33.420,00)
(-) Bens de Consumo (Peq. valor)		R$ (11.116,81)	R$ (19.536,88)
(-) Conservação de Bens		R$ (5.424,91)	R$ (24.194,71)
(-) Coleta de Lixo - RSS		R$ (2.816,10)	R$ (3.060,00)
(-) Cópia / Legalização de Documentos		R$ (220,14)	R$ (64,60)
(-) Despesas c/ Segurança		R$ (2.053,00)	R$ (1.139,35)
(-) Despesas com Veículos		R$ (93.757,45)	R$ (156.677,85)

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 66.0D.10.AC.FE.71.07.73.93.D0.02.5B.76.41.C0.C5.24.BB.0E.CD-7, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 10.2.1 do Visualizador

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/dc1b1933-8024-481c-b58c-d9d304973a25.pdf

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.		
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023	CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	15		
Período Selecionado:	01 de Janeiro de 2023 a 31 de Dezembro de 2023		

Descrição	Nota	Saldo anterior	Saldo atual
(-) Despesas Postais		R$ (2.053,34)	R$ (1.646,67)
(-) Energia Elétrica		R$ (2.776,75)	R$ (5.457,73)
(-) Impressos / Material de Escritório		R$ (7.566,04)	R$ (5.921,03)
(-) Internet		R$ (1.157,39)	R$ (1.799,66)
(-) Manutenção Software		R$ (20.886,21)	R$ (18.934,12)
(-) Multas Moratórias e Outras		R$ (179,15)	R$ (125,57)
(-) Seguros		R$ (9.603,45)	R$ (16.688,42)
(-) Serviços Terceiros - PJ		R$ (24.986,80)	R$ (238.363,91)
Telefone		R$ (265,52)	R$ 0,00
(-) Contribuições Entidades de Classe		R$ (1.282,32)	R$ (1.257,17)
(-) Retiradas Pró-Labore		R$ (29.088,00)	R$ (31.536,00)
(-) Taxa de Cobrança		R$ (1.560,02)	R$ (2.987,76)
(-) DESPESAS TRIBUTÁRIAS		R$ (4.883,76)	R$ (7.539,95)
(-) Diferencial de Alíquota - ICMS		R$ (3.396,36)	R$ (7.082,79)
(-) Taxa de Licença		R$ (884,40)	R$ (117,70)
(-) Taxas Diversas		R$ 0,00	R$ (339,46)
Taxas - Vigilância Sanitária / ANVISA		R$ (603,00)	R$ 0,00
(-) DEPRECIAÇÕES / AMORTIZAÇÕES		R$ (5.282,50)	R$ (31.317,34)
(-) Depreciações do Imobilizado		R$ (5.282,50)	R$ (31.317,34)
Lucro Operacional		R$ 858.639,05	R$ 5.542.779,84
RESULTADO NÃO OPERACIONAL		R$ 81.153,45	R$ 205.609,74
RECEITAS NÃO OPERACIONAIS		R$ 81.153,45	R$ 205.609,74
Lucros Vendas - Ativo Imobilizado		R$ 9.670,08	R$ 0,00
Brindes / Bonificações		R$ 71.483,37	R$ 205.609,74
(-) PROVISÕES		R$ (466.596,13)	R$ (988.246,85)
(-) PROVISÃO IR / CONTRIBUIÇÃO SOCIAL		R$ (466.596,13)	R$ (988.246,85)
(-) Contr.Social s/ Lucro Presumido		R$ (172.027,22)	R$ (354.943,69)
(-) I.R. s/ Lucro Presumido		R$ (294.568,91)	R$ (633.303,16)
Lucro Líquido do Período		R$ 473.196,37	R$ 4.760.142,73

DEMONSTRAÇÃO DE LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.				
Período da Escrituração:	01/01/2023 a 31/12/2023	CNP	11.195.057/0001-00	Número de Ordem do Livro:	15
Período Selecionado:	01 de Janeiro de 2023 a 31 de Dezembro de 2023				

Histórico	Código de Aglutinação das Contas de Patrimônio Líquido
	Lucros/Prejuízos Acumulados (R$)
Dividendos	(-)1.516.259,42
Reservas	(-)3.243.883,31
Resultado Liquido do Exercício	4.760.142,73
Notas	

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 66.0D.10.AC.FE.71.07.73.93.D0.02.5B.76.41.C0.C5.24.BB.0E.CD-7, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/dc1b1933-8024-481c-b58c-d9d304973a25.pdf

MINISTÉRIO DA FAZENDA
SECRETARIA DA RECEITA FEDERAL DO BRASIL
SISTEMA PÚBLICO DE ESCRITURAÇÃO DIGITAL – Sped Versão: 10.2.1

RECIBO DE ENTREGA DE ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL DIGITAL

IDENTIFICAÇÃO DO TITULAR DA ESCRITURAÇÃO

NIRE	CNPJ	
35600537870	11.195.057/0001-00	

NOME EMPRESARIAL
AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.

IDENTIFICAÇÃO DA ESCRITURAÇÃO

FORMA DA ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL	PERÍODO DA ESCRITURAÇÃO
Livro Diário (Completo - sem escrituração Auxiliar)	01/01/2023 a 31/12/2023
NATUREZA DO LIVRO	**NÚMERO DO LIVRO**
Livro Diário Geral	15

IDENTIFICAÇÃO DO ARQUIVO (HASH)
66.0D.10.AC.FE.71.07.73.93.D0.02.5B.76.41.C0.C5.24.BB.0E.CD

ESTE LIVRO FOI ASSINADO COM OS SEGUINTES CERTIFICADOS DIGITAIS:

QUALIFICAÇÃO DO SIGNATARIO	CPF/CNPJ	NOME	Nº SÉRIE DO CERTIFICADO	VALIDADE	RESPONSÁVEL LEGAL
CONTABILISTA	26733317869	ROBINSON PLENS LOPES:26733317869	307157340854801755201359	06/06/2024 a 06/06/2027	Não
Pessoa Jurídica (e-CNPJ ou e-PJ)	11195057000100	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA:11195057000100	239127649204664021904774	31/08/2023 a 30/08/2024	Sim

NÚMERO DO RECIBO:

66.0D.10.AC.FE.71.07.73.93.D0.02.5B.
76.41.C0.C5.24.BB.0E.CD-7

Escrituração recebida via Internet
pelo Agente Receptor SERPRO

em 15/06/2024 às 09:22:41

E6.FF.EE.76.9D.90.0D.D1
05.BC.30.C1.8D.1D.08.60

Considera-se autenticado o livro contábil a que se refere este recibo, dispensando-se a autenticação de que trata o art. 39 da Lei nº 8.934/1994. Este recibo comprova a autenticação.

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.

ANÁLISE CONTÁBIL-FINANCEIRA

DENOMINAÇÃO SOCIAL:
AVARÉMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
CNPJ:
11.195.057/0001-00

ÍNDICES DE AVALIAÇÃO

1 – LIQUIDEZ GERAL: **1,8**	
LG = 6.600.588,36 / 3.605.167,84	ATIVO CIRCULANTE + REALIZAVEL A LONGO PRAZO / PASSIVO CIRCULANTE + EXIGIVEL A LONGO PRAZO
2 – SOLVÊNCIA GERAL: **1,9**	
SG = 6.949.051,15 / 3.605.167,84	ATIVO TOTAL / PASSIVO CIRCULANTE + EXIGIVEL A LONGO PRAZO
3 – LIQUIDEZ CORRENTE: **1,8**	
LC = 6.600.588,36 / 3.605.167,84	ATIVO CIRCULANTE / PASSIVO CIRCULANTE
4 – GRAU DE ENDIVIDAMENTO: **0,5**	
GE = 3.605,167,84 / 6.949.051,15	PASSIVO CIRCULANTE + EXIGIVEL A LONGO PRAZO / ATIVO TOTAL

DATA: 17/06/2024

CONTADOR: ROBINSON PLENS LOPES / CRC: 1SP261247/O-3

ASSINATURA DO CONTADOR:_____

gov.br Documento assinado digitalmente
ROBINSON PLENS LOPES
Data: 17/06/2024 08:02:40-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

RESPONSÁVEL PELA EMPRESA: CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS

ASSINATURA RESP. EMPRESA:_____

gov.br Documento assinado digitalmente
CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS
Data: 17/06/2024 08:00:35-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

OBSERVAÇÕES: REFERE-SE AO PERÍODO DE ESCRITURAÇÃO DE **2023**

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/dc1b1933-8024-481c-b58c-d9d304973a25.pdf

MINISTÉRIO DA FAZENDA
SECRETARIA DA RECEITA FEDERAL DO BRASIL
SISTEMA PÚBLICO DE ESCRITURAÇÃO DIGITAL – Sped Versão: 10.3.3

RECIBO DE ENTREGA DE ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL DIGITAL

IDENTIFICAÇÃO DO TITULAR DA ESCRITURAÇÃO

NIRE	CNPJ	
35600537870	11.195.057/0001-00	

NOME EMPRESARIAL
AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.

IDENTIFICAÇÃO DA ESCRITURAÇÃO

FORMA DA ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL	PERÍODO DA ESCRITURAÇÃO
Livro Diário (Completo - sem escrituração Auxiliar)	01/01/2024 a 31/12/2024
NATUREZA DO LIVRO	**NÚMERO DO LIVRO**
Livro Diário Geral	16

IDENTIFICAÇÃO DO ARQUIVO (HASH)
FD.F5.3E.B7.23.3B.0A.DB.B7.33.D3.42.50.DD.C8.52.E4.56.B8.0E

ARQUIVOS SUBSTITUÍDOS (HASH)

ESTE LIVRO FOI ASSINADO COM OS SEGUINTES CERTIFICADOS DIGITAIS:

QUALIFICAÇÃO DO SIGNATARIO	CPF/CNPJ	NOME	Nº SÉRIE DO CERTIFICADO	VALIDADE	RESPONSÁVEL LEGAL
Administrador	17032508855	CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS:17032508855	333090995057196602833212	26/08/2024 a 26/08/2025	Não
CONTABILISTA	26733317869	ROBINSON PLENS LOPES:26733317869	307157340854801755201359	06/06/2024 a 06/06/2027	Não
Pessoa Jurídica (e-CNPJ ou e-PJ)	11195057000100	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA:11195057000100	581969732816477245519160	26/08/2024 a 26/08/2025	Sim

NÚMERO DO RECIBO:

FD.F5.3E.B7.23.3B.0A.DB.B7.33.D3.42.
50.DD.C8.52.E4.56.B8.0E-3

Escrituração recebida via Internet
pelo Agente Receptor SERPRO

em 14/06/2025 às 10:59:44

72.B0.8D.F6.E3.6A.5C.E3
C8.5D.D9.D0.DC.52.24.73

Considera-se autenticado o livro contábil a que se refere este recibo, dispensando-se a autenticação de que trata o art. 39 da Lei nº 8.934/1994. Este recibo comprova a autenticação.

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.

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Período da Escrituração:	01/01/2024 a 31/12/2024
CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	16
Período Selecionado:	01 de janeiro de 2024 a 31 de dezembro de 2024

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
A T I V O		R$ 6.949.051,15	R$ 6.968.127,82
CIRCULANTE		R$ 6.600.588,36	R$ 6.144.079,94
DISPONIVEL		R$ 3.373.458,68	R$ 3.807.858,87
CAIXA GERAL		R$ 3.373.458,68	R$ 3.807.858,87
Caixa		R$ 3.373.458,68	R$ 3.807.858,87
REALIZAVEL A CURTO PRAZO		R$ 3.227.129,68	R$ 2.336.221,07
CLIENTES		R$ 952.223,85	R$ 0,00
Clientes p/ Vendas		R$ 952.223,85	R$ 0,00
ESTOQUES		R$ 2.274.905,83	R$ 2.308.490,62
Mercadorias para Revenda		R$ 2.274.905,83	R$ 2.308.490,62
TRIBUTOS A RECUPERAR / COMPENSAR		R$ 0,00	R$ 27.730,45
ICMS a Compensar		R$ 0,00	R$ 27.730,45
NÃO CIRCULANTE		R$ 348.462,79	R$ 824.047,88
IMOBILIZADO		R$ 396.076,52	R$ 956.538,93
BENS MÓVEIS		R$ 192.595,13	R$ 753.057,54
Máquinas e Equipamentos		R$ 32.605,13	R$ 35.864,13
Móveis e Utensílios		R$ 0,00	R$ 8.535,00
Veículos		R$ 159.990,00	R$ 708.658,41
BENS IMÓVEIS		R$ 203.481,39	R$ 203.481,39
Prédio Jardim São Paulo II Lote nº 445		R$ 203.481,39	R$ 203.481,39
(-) DEPRECIAÇÕES ACUMULADAS		R$ (47.613,73)	R$ (132.491,05)
(-) DEPRECIAÇÕES		R$ (47.613,73)	R$ (132.491,05)
(-) Máquinas e Equipamentos - Deprec.Acum.		R$ (20.949,17)	R$ (25.320,59)
Móveis e Utensílios - Deprec. Acumulada		R$ 0,00	R$ (534,35)
(-) Veículos - Deprec.Acumulada		R$ (26.664,56)	R$ (106.636,11)
P A S S I V O		R$ 6.949.051,15	R$ 6.968.127,82
CIRCULANTE		R$ 3.605.167,84	R$ 3.253.612,89
EXIGÍVEL A CURTO PRAZO		R$ 3.597.154,28	R$ 3.253.082,03
FORNECEDORES		R$ 2.508.362,22	R$ 1.243.107,94
Duplicatas a Pagar		R$ 2.508.362,22	R$ 1.243.107,94
OBRIGAÇÕES TRABALHISTAS		R$ 7.254,00	R$ 11.428,00

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número FD.F5.3E.B7.23.3B.0A.DB.B7.33.D3.42.50.DD.C8.52.E4.56.B8.0E-3, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 10.3.3 do Visualizador

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Período da Escrituração:	01/01/2024 a 31/12/2024
CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	16
Período Selecionado:	01 de janeiro de 2024 a 31 de dezembro de 2024

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
Salários a Pagar		R$ 7.254,00	R$ 11.428,00
OBRIGAÇÕES PREVIDENCIÁRIAS		R$ 12.226,66	R$ 12.150,24
FGTS a Recolher		R$ 2.628,26	R$ 2.885,20
INSS a Recolher		R$ 9.598,40	R$ 9.265,04
OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS		R$ 183.526,94	R$ 75.120,82
Provisão I.R.P.J. a Recolher		R$ 40.728,65	R$ 19.852,95
Provisão Contribuição Social a Recolher		R$ 80.630,27	R$ 49.151,33
I.R.R.F a Recolher		R$ 4.782,24	R$ 5.237,65
ICMS a Recolher		R$ 56.896,45	R$ 0,00
ISS Retido a Recolher		R$ 489,33	R$ 878,89
FINANCIAMENTOS/EMPRÉSTIMOS		R$ 40.649,86	R$ 1.068.197,46
Financiamentos		R$ 46.291,80	R$ 160.852,80
Empréstimo Banco do Brasil		R$ 0,00	R$ 928.608,30
(-) Juros a Transcorrer s/ Financiamentos		R$ (5.641,94)	R$ (21.263,64)
OUTRAS OBRIGAÇÕES		R$ 2.785,00	R$ 2.910,00
Honorários Contábeis a Pagar		R$ 2.785,00	R$ 2.910,00
LUCROS / PRÓ-LABORE A PAGAR		R$ 842.349,60	R$ 840.167,57
Retiradas Pró-Labore a Pagar		R$ 2.349,60	R$ 167,57
Lucro a Distribuir- Claudia R.dos Santos		R$ 840.000,00	R$ 840.000,00
PROVISÕES		R$ 8.013,56	R$ 530,86
TRABALHISTAS		R$ 8.013,56	R$ 530,86
Férias		R$ 8.013,56	R$ 530,86
NÃO CIRCULANTE		R$ 0,00	R$ 116.324,26
EXIGÍVEL A LONGO PRAZO		R$ 0,00	R$ 116.324,26
EMPRÉSTIMOS / FINANCIAM. BANCÁRIOS		R$ 0,00	R$ 116.324,26
Financiamentos		R$ 0,00	R$ 134.044,00
Juros a Transcorrer s/ Financiamentos		R$ 0,00	R$ (17.719,74)
PATRIMONIO LIQUIDO		R$ 3.343.883,31	R$ 3.598.190,67
CAPITAL SUBSCRITO		R$ 100.000,00	R$ 100.000,00
CAPITAL SOCIAL		R$ 100.000,00	R$ 100.000,00
Capital Social Integralizado		R$ 100.000,00	R$ 100.000,00

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Período da Escrituração:	01/01/2024 a 31/12/2024
CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	16
Período Selecionado:	01 de janeiro de 2024 a 31 de dezembro de 2024

Descrição	Nota	Saldo Inicial	Saldo Final
RESERVAS		R$ 3.243.883,31	R$ 3.498.190,67
RESERVAS DE LUCROS		R$ 3.243.883,31	R$ 3.498.190,67
Reservas de Lucros - Exercício		R$ 3.243.883,31	R$ 3.498.190,67

DEMONSTRAÇÃO DE LUCROS OU PREJUÍZOS ACUMULADOS

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.				
Período da Escrituração:	01/01/2024 a 31/12/2024	CNP	11.195.057/0001-00	Número de Ordem do Livro:	16
Período Selecionado:	01 de janeiro de 2024 a 31 de dezembro de 2024				

Histórico	Código de Aglutinação das Contas de Patrimônio Líquido
	Lucros/Prejuízos Acumulados (R$)
Dividendos	(-)840.000,00
Reservas	(-)3.498.190,67
Resultado Liquido do Exercício	4.338.190,67
Notas	

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Período da Escrituração:	01/01/2024 a 31/12/2024
CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	16
Período Selecionado:	01 de janeiro de 2024 a 31 de dezembro de 2024

Descrição	Nota	Saldo anterior	Saldo atual
RECEITA BRUTA		R$ 33.299.378,98	R$ 32.930.525,32
RECEITAS OPERACIONAIS		R$ 33.299.378,98	R$ 32.930.525,32
Vendas de Mercadorias		R$ 33.299.378,98	R$ 32.930.525,32
(-) DEDUÇÕES DA RECEITA BRUTA		R$ (3.987.901,83)	R$ (3.614.617,99)
(-) ABATIMENTOS / DESCONTOS / IMPOSTOS		R$ (3.987.901,83)	R$ (3.614.617,99)
(-) Cancelamentos / Devoluções		R$ (434.221,31)	R$ (406.351,89)
(-) ICMS sobre Vendas		R$ (3.553.680,52)	R$ (3.208.266,10)
RECEITA OPERACIONAL LÍQUIDA		R$ 29.311.477,15	R$ 29.315.907,33
(-) CUSTOS		R$ (22.785.541,87)	R$ (22.578.971,74)
(-) CUSTO DAS MERC.VENDIDAS		R$ (22.785.541,87)	R$ (22.578.971,74)
(-) Custo das Mercadorias		R$ (22.785.541,87)	R$ (22.578.971,74)
Lucro Bruto		R$ 6.525.935,28	R$ 6.736.935,59
(-) RECEITAS / DESPESAS FINANCEIRAS		R$ (30.714,79)	R$ (203.020,81)
(-) DESPESAS FINANCEIRAS		R$ (30.714,79)	R$ (203.020,81)
(-) Despesas Bancárias		R$ (3.617,26)	R$ (4.336,55)
(-) Juros Passivos		R$ (27.097,53)	R$ (198.684,26)
(-) DESPESAS		R$ (952.440,65)	R$ (1.308.773,67)
(-) DESPESAS COM PESSOAL		R$ (289.355,92)	R$ (383.454,79)
(-) Contribuição P/ FGTS		R$ (17.077,09)	R$ (22.497,51)
(-) Décimo Terceiro Salário		R$ (17.511,76)	R$ (22.095,18)
(-) Férias		R$ (23.191,59)	R$ (20.052,99)
(-) Previdência Social - INSS		R$ (63.515,26)	R$ (81.616,75)
(-) Salários		R$ (166.375,22)	R$ (235.487,36)
(-) Saúde Ocupacional		R$ (1.685,00)	R$ (1.705,00)
(-) DESPESAS GERAIS / ADMINISTRATIVAS		R$ (624.227,44)	R$ (827.543,76)
(-) Água e Esgoto		R$ (1.416,01)	R$ (1.104,72)
(-) Aluguel de Imóveis		R$ (60.000,00)	R$ (60.000,00)
(-) Assistência Contábil		R$ (33.420,00)	R$ (34.920,00)
(-) Bens de Consumo (Peq. valor)		R$ (19.536,88)	R$ (8.870,17)
(-) Conservação de Bens		R$ (24.194,71)	R$ (67.183,26)
(-) Coleta de Lixo - RSS		R$ (3.060,00)	R$ (3.607,43)
(-) Cópia / Legalização de Documentos		R$ (64,60)	R$ (65,26)
(-) Despesas c/ Segurança		R$ (1.139,35)	R$ (2.208,98)
(-) Despesas com Veículos		R$ (156.677,85)	R$ (174.636,03)

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número FD.F5.3E.B7.23.3B.0A.DB.B7.33.D3.42.50.DD.C8.52.E4.56.B8.0E-3, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 10.3.3 do Visualizador

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Período da Escrituração:	01/01/2024 a 31/12/2024
CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	16
Período Selecionado:	01 de janeiro de 2024 a 31 de dezembro de 2024

Descrição	Nota	Saldo anterior	Saldo atual
(-) Despesas Postais		R$ (1.646,67)	R$ (223,18)
(-) Energia Elétrica		R$ (5.457,73)	R$ (8.337,07)
(-) Impressos / Material de Escritório		R$ (5.921,03)	R$ (5.910,81)
(-) Internet		R$ (1.799,66)	R$ (2.619,24)
(-) Manutenção Software		R$ (18.934,12)	R$ (29.799,68)
(-) Multas Moratórias e Outras		R$ (125,57)	R$ (1.856,50)
(-) Seguros		R$ (16.688,42)	R$ (24.318,46)
(-) Serviços Terceiros - PJ		R$ (238.363,91)	R$ (365.753,99)
(-) Contribuições Entidades de Classe		R$ (1.257,17)	R$ (1.357,75)
(-) Retiradas Pró-Labore		R$ (31.536,00)	R$ (31.252,27)
(-) Taxa de Cobrança		R$ (2.987,76)	R$ (3.518,96)
(-) DESPESAS TRIBUTÁRIAS		R$ (7.539,95)	R$ (12.897,80)
(-) Diferencial de Alíquota - ICMS		R$ (7.082,79)	R$ (356,04)
(-) Taxa de Licença		R$ (117,70)	R$ (936,32)
Taxas Diversas		R$ (339,46)	R$ 0,00
(-) Taxas - Vigilância Sanitária / ANVISA		R$ 0,00	R$ (11.605,44)
(-) DEPRECIAÇÕES / AMORTIZAÇÕES		R$ (31.317,34)	R$ (84.877,32)
(-) Depreciações do Imobilizado		R$ (31.317,34)	R$ (84.877,32)
Lucro Operacional		R$ 5.542.779,84	R$ 5.225.141,11
RESULTADO NÃO OPERACIONAL		R$ 205.609,74	R$ 90.794,12
RECEITAS NÃO OPERACIONAIS		R$ 205.609,74	R$ 90.794,12
Brindes / Bonificações		R$ 205.609,74	R$ 90.794,12
(-) PROVISÕES		R$ (988.246,85)	R$ (977.744,56)
(-) PROVISÃO IR / CONTRIBUIÇÃO SOCIAL		R$ (988.246,85)	R$ (977.744,56)
(-) Contr.Social s/ Lucro Presumido		R$ (354.943,69)	R$ (351.261,08)
(-) I.R. s/ Lucro Presumido		R$ (633.303,16)	R$ (626.483,48)
Lucro Líquido do Período		R$ 4.760.142,73	R$ 4.338.190,67

TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO

Entidade:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Período da Escrituração:	01/01/2024 a 31/12/2024
CNPJ:	11.195.057/0001-00
Número de Ordem do Livro:	16
Período Selecionado:	01 de janeiro de 2024 a 31 de dezembro de 2024

TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
NIRE	35600537870
CNPJ	11.195.057/0001-00
Número de Ordem	16
Natureza do Livro	Livro Diário Geral
Município	AVARE
Data do arquivamento dos atos constitutivos	14/03/2014
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária	
Data de encerramento do exercício social	31/12/2024
Quantidade total de linhas do arquivo digital	48449

TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
Natureza do Livro	Livro Diário Geral
Número de ordem	16
Quantidade total de linhas do arquivo digital	48449
Data de inicio	01/01/2024
Data de término	31/12/2024

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número FD.F5.3E.B7.23.3B.0A.DB.B7.33.D3.42.50.DD.C8.52.E4.56.B8.0E-3, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

ANÁLISE CONTÁBIL-FINANCEIRA

DENOMINAÇÃO SOCIAL:
AVARÉMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
CNPJ:
11.195.057/0001-00

ÍNDICES DE AVALIAÇÃO

1 – LIQUIDEZ GERAL: **1,8**

LG = 6.144.079,94 / 3.369.937,15

ATIVO CIRCULANTE + REALIZAVEL A LONGO PRAZO
PASSIVO CIRCULANTE + EXIGIVEL A LONGO PRAZO

2 – SOLVÊNCIA GERAL: **2,0**

SG = 6.968.127,82 / 3.369.937,15

ATIVO TOTAL
PASSIVO CIRCULANTE + EXIGIVEL A LONGO PRAZO

3 – LIQUIDEZ CORRENTE: **1,8**

LC = 6.144.079,94 / 3.253.612,89

ATIVO CIRCULANTE
PASSIVO CIRCULANTE

4 – GRAU DE ENDIVIDAMENTO: **0,4**

GE = 3.369.937,15 / 6.968.127,82

PASSIVO CIRCULANTE + EXIGIVEL A LONGO PRAZO
ATIVO TOTAL

DATA: 24/06/2025

CONTADOR: ROBINSON PLENS LOPES / CRC: 1SP261247/O-3

ASSINATURA DO CONTADOR: ROBINSON PLENS LOPES:26733317869
Assinado de forma digital por ROBINSON PLENS LOPES:26733317869
Dados: 2025.06.25 14:53:13 -03'00'

RESPONSÁVEL PELA EMPRESA: CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS

ASSINATURA RESP. EMPRESA: CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS:17032508855
Assinado de forma digital por CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS:17032508855
Dados: 2025.06.25 14:53:42 -03'00'

OBSERVAÇÕES: REFERE-SE AO PERÍODO DE ESCRITURAÇÃO DE **2024**

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f5142018-fbcb-45a4-93c3-3f4e48787da9.pdf

POLÍCIA MILITAR DO ESTADO DE SÃO PAULO

CORPO DE BOMBEIROS

CERTIFICADO DE LICENÇA DO CORPO DE BOMBEIROS

CLCB Nº 904648

O CORPO DE BOMBEIROS EXPEDE O PRESENTE CERTIFICADO DE LICENÇA, POR MEIO DO SISTEMA ELETRÔNICO VIA FÁCIL BOMBEIROS, PARA A EDIFICAÇÃO OU ÁREA DE RISCO ABAIXO, NOS TERMOS DO REGULAMENTO DE SEGURANÇA CONTRA INCÊNDIO DO ESTADO DE SÃO PAULO.

Projeto Nº 148391/3502804/2022
Endereço: RUA JULIO STREICHER **Nº:** 317
Complemento: **Bairro:**JARDIM DO PRADO
Município: ARACATUBA
Ocupação: SERVIÇO PROFISSIONAL - LOCAL PARA PRESTAÇÃO DE SERVIÇO PROFISSIONAL OU CONDUÇÃO DE NEGÓCIO
Proprietário: C. TESTI TRANSPORTE RODOVIARIO DE CARGAS LTDA
Responsável pelo Uso: C. TESTI TRANSPORTE RODOVIARIO DE CARGAS LTDA
Responsável Técnico: GILBERTO BILCHE GIROTTO
CREA/CAU: 0600601465 **ART/RRT:** 28027230221150013
Área Total (m²): 700,00 **Área Aprovada (m²):**700,00
Nº de Pavimentos: 1
Validade: 12/08/2025
OBSERVAÇÕES:
1.Para as edificações de baixo potencial de risco, nos termos da IT nº 42, expede-se o presente Certificado de Licença, que substitui o Auto de Vistoria do Corpo de Bombeiros (AVCB) para todos os fins.
2.Os dados do presente Certificado de Licença foram fornecidos pelos responsáveis acima, que apresentaram ao Corpo de Bombeiros a documentação obrigatória nos termos da IT nº 42.
3.A alteração de qualquer dado, tais como endereço, área e ocupação, implica na perda da validade do presente Certificado de Licença e obriga o proprietário ou responsável pelo uso a renovar a solicitação.
4.Aos responsáveis compete, antes da ocupação da edificação, dimensionar e instalar as medidas de Segurança contra Incêndio nos termos do Regulamento de Segurança contra Incêndio do Estado de São Paulo.
5.O Corpo de Bombeiros pode, a qualquer tempo, proceder a verificação das informações e das declarações prestadas pelos responsáveis, inclusive por meio de vistorias à edificação e de solicitação de documentos adicionais.
6.O Corpo de Bombeiros pode cassar o presente Certificado de Licença, sem prejuízo das responsabilidades civis e criminais, sempre que constatar situação de risco iminente à vida, ao meio ambiente ou ao patrimônio, ou ainda, no caso de reincidência infracional, de fraude, de resistência ou de embaraço à fiscalização.
7.Proibida a utilização de botijão de GLP de 13kg no interior da edificação.

NOTAS: 1) O CLCB deve ser afixado na entrada principal da edificação, em local visível ao público. 2) Compete ao proprietário ou responsável pelo uso da edificação a responsabilidade de renovar o CLCB e de manter as medidas de segurança contra incêndio em condições de utilização, providenciando a sua adequada manutenção, sob pena de cassação do CLCB, independente das responsabilidades civis e criminais.

Aracatuba, 12 de Agosto de 2022

Documento emitido eletronicamente pelo Sistema Via Fácil Bombeiros. Para verificar sua autenticidade acesse a página do Corpo de Bombeiros www.corpodebombeiros.sp.gov.br , ou utilize o aplicativo para dispositivos móveis "Bombeiros SP".

Hipofol
(ácido fólico)

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Comprimido

5 mg

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/7e84fe00-c4b8-45b7-9483-a84e0f7021f3.pdf

Hipofol

ácido fólico

FORMA FARMACÊUTICA:
Comprimido

APRESENTAÇÕES:
5 mg - Caixa contendo 500 comprimidos

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido contém:
% IDR ácido fólico.....5 mg
(*2083,33%) (**1408,45%) (***4166,67%)
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
(celulose microcristalina 102, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, talco)

IDR - Ingestão Diária Recomendada
(*) - Teor percentual do componente na posologia máxima relativo à ingestão diária recomendada para adulto.
(**) - Teor percentual do componente na posologia máxima relativo à ingestão diária recomendada para gestante.
(***) - Teor percentual do componente na posologia máxima relativo à ingestão diária recomendada para crianças acima de 12 anos de idade.

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
No tratamento das anemias devido a deficiência de ácido fólico no organismo em geral provenientes do alcoolismo, doenças hepáticas, anemia hemolítica, na gestação, no uso indiscriminado de anticonceptivos e síndrome de má absorção.
Deficiência de ácido fólico pode também ocorrer em pacientes em tratamento com antimaláricos, anticonvulsivos e antineoplásticos.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Ácido fólico pertence às vitaminas do grupo B.
O ácido fólico é reduzido no organismo a tetrahidrofolato, o qual atua como coenzima para vários processos metabólicos incluindo a síntese de purina e pirimidina e, portanto, na síntese de DNA. Está envolvido também na conversão de alguns aminoácidos e na utilização do folato.
Farmacocinética
O metabolismo do ácido fólico ocorre no fígado.
O ácido fólico é convertido no fígado e plasma em presença de ácido ascórbico, em sua forma metabolicamente ativa (ácido tetrahidrofólico) mediante a dihidrofolatoredutase.
Eliminação
Renal: O ácido fólico é quase completamente eliminado com metabólitos. As quantidades superiores às necessidades diárias são eliminadas na urina, principalmente como produto inalterado.
Em diálise: O ácido fólico é eliminado por hemodiálise.
Absorção
O ácido fólico, depois de sua conversão em ácido tetrahidrofólico, é usado na eritropoiese normal e para a síntese de nucleoproteínas.

3. CONTRAINDICAÇÕES
Nos casos de hipersensibilidade ao ácido fólico ou a qualquer um dos componentes inativos da fórmula, ou em casos de anemia perniciosa.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O ácido fólico só deve ser indicado no tratamento da anemia perniciosa se associado a doses adequadas de cianocobalamina.
Advertências
Categoria de risco: C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/7e84fe00-c4b8-45b7-9483-a84e0f7021f3.pdf Página 1473 de 7280

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso do produto concomitantemente com analgésicos, anticonvulsivantes, contraceptivos orais, metrotexato, pirimetamina, quinina e trimetoprim, sulfonamida, incluído sulfassalazina, causa interferência na absorção do ácido fólico diminuindo seu efeito terapêutico.

Interferência com exames laboratoriais:

Pode haver redução das concentrações de vitamina B12 no sangue quando se administram doses elevadas e contínuas de ácido fólico.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC). Proteger da luz e umidade.

Aspectos físicos: blíster de alumínio plástico âmbar contendo 20 comprimidos.

Características organolépticas: comprimido amarelo, circular, biconvexo, liso e sem vinco.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e data 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.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Tratamento de anemia megaloblástica devido à deficiência de folatos:

Recomenda-se doses orais de 5 mg diariamente por 4 meses. Doses superiores podem ser necessárias em estados de má absorção.

- Na profilaxia de anemia megaloblástica de mulheres grávidas:

A dose usual é de 200 a 500 mcg diariamente.

- Estados hemolíticos crônicos:

Doses continuadas diárias de 5 mg de ácido fólico por 1 a 7 dias podem ser necessárias, dependendo da dieta e do grau de hemólise.

Para mulheres em idade fértil com risco potencial de terem uma gravidez afetada por defeito do tubo neural, a dose de ácido fólico é de 4 a 5 mg diários, começando a administração antes da gravidez (4 semanas) e continuando até o primeiro trimestre.

Para mulheres em idade fértil que não apresentam este risco potencial a dose é de 400 mcg diariamente.

Cuidados na administração

Uma dieta equilibrada é essencial para o equilíbrio das funções do organismo.

Não use o produto para substituir uma dieta equilibrada.

Doses elevadas não são recomendadas, salvo prescrição médica.

8. REAÇÕES ADVERSAS

É comum com o uso do produto o aparecimento de coloração amarelada na urina.

As reações adversas relatadas com a administração de ácido fólico são reações alérgicas, relacionadas a doses acima de 10 vezes a dose dietética recomendada (RDA) durante 1 mês.

Incidência rara: Reações alérgicas, especificamente broncoespasmo (problemas respiratórios, aperto no peito, dificuldade respiratória), eritema, febre, *rash* cutâneo.

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

9. SUPERDOSE

Nos casos de superdosagem suspender o tratamento, avisar o médico e instituir terapêutica adequada.

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

10. DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1343.0159

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: n° 10.042

Registrado e produzido por:

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG

CEP: 34.735-010

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Ou

Produzido por:

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/7e84fe00-c4b8-45b7-9483-a84e0f7021f3.pdf Página 1474 de 7280

Montes Claros – MG

SAC 0800 031 1133

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Rev.03



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**
28/03/2016	1419292/16-6	10461 – ESPECIFÍCO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização do texto de bula conforme dizeres dispostos na Resolução – RDC Nº 47, de 8 de setembro de 2009.	VPS	5mg – Caixa contendo 500 comprimidos;
14/12/2020	4417513/20-2	10454 – ESPECIFÍCO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Cuidados de Armazenagem do Medicamento (Aspectos físicos); - Reações adversas.	VPS	5mg – Caixa contendo 500 comprimidos; 5mg – Cartucho contendo 40 comprimidos.
05/12/2024	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10454 – ESPECIFÍCO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Apresentações; - Harmonização de texto de bula à RDC nº 768/2022 e instruções normativas relacionadas.	VPS	5mg – Caixa contendo 500 comprimidos.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/7e84fe00-c4b8-45b7-9483-a84e0f7021f3.pdf

Alopurinol

Prati-Donaduzzi

Comprimido

100 mg e 300 mg

Alopurinol_bula_profissional

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
alopurinol
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido de 100 mg em embalagem com 30, 80, 120, 240, 300, 320 ou 600 comprimidos.
Comprimido de 300 mg em embalagem com 30, 80, 120, 200, 240, 320 ou 500 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 100 mg contém:
alopurinol..... 100 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, croscarmelose sódica e ácido esteárico.

Cada comprimido de 300 mg contém:
alopurinol..... 300 mg
excipiente q.s.p..... 1 comprimido
Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, croscarmelose sódica e ácido esteárico.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado para redução da formação de urato/ácido úrico nas principais manifestações de depósito dessas duas substâncias, o que ocorre em indivíduos com artrite gotosa, tofos cutâneos e nefrolitíase ou naqueles que apresentam um risco clínico potencial (por exemplo, que estão em tratamento de tumores que podem desencadear nefropatia aguda por ácido úrico).
As principais patologias clínicas que podem levar ao depósito de urato/ácido úrico são: gota idiopática; litíase por ácido úrico; nefropatia aguda por ácido úrico; doença neoplásica ou doença mieloproliferativa com altas taxas de processamento celular, situações em que ocorrem níveis elevados de uratos espontaneamente ou após tratamento citotóxico; certas disfunções enzimáticas que levam a uma superprodução de urato, como as de: hipoxantina-guanina fosforibosil transferase (que inclui a Síndrome Lesch-Nyhan); glicose-6-fosfatase (que inclui a doença de armazenamento de glicogênio); fosforibosilpirofosfato sintetase; fosforibosilpirofosfato amidotransferase; adenina fosforibosil transferase.
Este medicamento é indicado para o controle de cálculos renais de 2,8-di-hidroxiadenina (2,8-DHA), relacionados com atividade deficiente de adenina fosforibosil transferase.
Alopurinol é indicado para o controle de cálculos renais mistos de oxalato de cálcio recorrentes, na presença de hiperuricosúria, quando tiverem falhado medidas de hidratação, dietéticas e semelhantes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Alopurinol reduziu a recorrência de cálculos renais de oxalato de cálcio em 81,2%, em comparação ao placebo (63,4%) (p< 0,001).[1]
Eficácia terapêutica: inibidores da xantina oxirredutase diminuem o nível sérico de ácido úrico, sendo, portanto drogas hipouricêmicas. O alopurinol é o protótipo dos inibidores da xantina oxirredutase e tem sido largamente prescrito nos casos de gota e hiperuricemia.[2]
Sua indicação está relacionada a patologias ou circunstâncias que cursem com níveis séricos elevados de ácido úrico.
Schlesinger N et al, numa revisão de junho de 2009 sobre a terapia da gota, discorre sobre as novas possibilidades terapêuticas, mas enfatiza o alopurinol como uma das pedras fundamentais no tratamento da gota.[3]
Nesse estudo o alopurinol foi a droga de eleição no tratamento da hiperuricemia e da artrite gotosa crônica, apresentando também excelente tolerabilidade e segurança mesmo em grupos de risco como idosos, pacientes com insuficiência renal e nos tratados com ciclosporina, apenas atentando-se para a redução das doses prescritas.[4]
Bruce et al num estudo duplo cego randomizado, avaliou a eficácia do alopurinol na prevenção e na recorrência dos cálculos renais de oxalato de cálcio.[5] Concluíram que o alopurinol pode ter uma atividade protetora em 15 a 20% dos pacientes que apresentem cálculos de oxalato de cálcio e hiperuricosúria isolada, embora não tenha nenhum efeito sobre os pacientes com hipercalciúria.
Numa revisão recente, Jeannie Chao et al (2009) concluíram que o alopurinol tem sido usado em subdoses (<300 mg/dia), o que pode explicar alguns fracassos no tratamento da gota ou da hiperuricemia.[6]

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f1f692ea-0dc2-4b15-91a6-b666f4d4de70.pdf Página 1478 de 7280

A dose pode ser aumentada progressivamente até 800 mg/dia, com segurança, buscando alcançar 6 mg/dL de ácido úrico sérico. O alopurinol vem sendo usado em doses menores, principalmente pelo medo a reações de hipersensibilidade severa, que além de infrequentes, não são dose dependente.

A Síndrome de Lise Tumoral (TLS) é uma constelação de distúrbios metabólicos observados em tumores com alto turnover. Está associada à alta morbimortalidade. A TLS caracteriza-se pelo aumento na liberação de conteúdos intracelulares (ácido úrico, potássio, fósforo) no compartimento extracelular, que acaba por ultrapassar a capacidade de *clearance* do organismo.

TLS é usualmente causada pela quimioterapia, ainda que possa ocorrer espontaneamente. Uma vez que o ácido úrico, o potássio e fósforo sejam eliminados pelos rins, TLS pode causar hiperuricemia, hipercalemia e hiperfosfatemia evoluindo com insuficiência renal. A patofisiologia da insuficiência renal da TLS é provavelmente multifatorial[7], no entanto um sinal cardinal é a hiperuricemia levando a nefropatia pelo ácido úrico.

O tratamento adequado da TLS consiste de hidratação venosa generosa, terapia diurética, alcalinização da urina, e inibição da produção de altos níveis de ácido úrico com doses elevadas de alopurinol.[8]

Suzuki et al fizeram uma revisão (2009), onde são propostas novas indicações terapêuticas para o uso do alopurinol, avaliando um possível papel na síndrome metabólica, na esteatose hepática, na esteatohepatite e na doença cardiovascular, diminuindo o risco de morte por doença cardíaca, além de importante papel como antioxidante.[9]

Referências bibliográficas

1. Ettinger B et al. *Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi*. N Engl Med J. 1986; 315(22): 1386-1389.
2. Okamoto K. *Inhibitors of xanthine oxido reductase.* Nippon Rinsho. 2008 Apr; 66(4): 748-753.
3. Schlesinger N, Dalbeth N, Perez-Ruiz F. *Gout - what are the treatment options.* Expert Opin Pharmacother. 2009 Jun; 10(8): 1319-1328.
4. Fam AG. *Managing problem gout.* Ann Acad Med Singapore. 1998 Jan; 27(1): 93-99.
5. Ettinger B et al. *Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi*. The New England Journal of Medicine. 1986 Nov, 439 - 442.
6. Chao J, Terkeltaub R. *A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout*. Curr Rheumatol Rep. 2009 Apr; 11(2):135-140.
7. Jeha S. *Tumor lysis syndrome*. Semin Hematol. 2001 Oct; 38(4 Suppl 10): 4-8.
8. Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M. *The management of tumor lysis syndrome*. Nat Clin Pract Oncol. 2006 Aug; 3(8): 438-47.
9. Suzuki I et al. *Allopurinol, an inhibitor of uric acid synthesis - Can it be used for the treatment of metabolic syndrome and related disorders?* Drugs Today (Barc). 2009 May; 45(5): 363-368.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Este medicamento é um inibidor da xantina oxidase. O alopurinol e o oxipurinol, seu principal metabólito, diminuem os níveis de ácido úrico no plasma e na urina através da inibição da xantina oxidase, enzima que catalisa a oxidação de hipoxantina em xantina e de xantina em ácido úrico. Além da inibição do catabolismo da purina, a biossíntese da purina de novo é deprimida através da inibição do *feedback* de hipoxantina-guanina fosforibosil transferase em alguns dos pacientes hiperuricêmicos, mas não em todos.

Farmacocinética

Absorção: o alopurinol é ativo quando administrado por via oral e é rapidamente absorvido no trato gastrintestinal superior. Estudos realizados detectaram o alopurinol no sangue 30 a 60 minutos após a administração. Estimativas da biodisponibilidade variam de 67% a 90%. Os picos plasmáticos do alopurinol geralmente ocorrem aproximadamente 1,5 hora após a administração oral de alopurinol, mas caem rapidamente e quase não são detectados após 6 horas. Os picos plasmáticos do oxipurinol geralmente ocorrem 3 a 5 horas após a administração oral deste medicamento e são muito mais sustentáveis. O tempo médio estimado para início da ação farmacológica do medicamento é de uma a duas semanas (efeito máximo).

Distribuição: a ligação do alopurinol às proteínas plasmáticas é desprezível, e por isso não se espera que variações nessa ligação alterem significativamente o *clearance*. O volume de distribuição aparente do alopurinol é de aproximadamente 1,6 L/kg, o que sugere captação relativamente alta pelos tecidos. As concentrações tissulares do alopurinol não foram relatadas em humanos, mas é provável que o alopurinol e o oxipurinol estejam presentes em concentrações mais altas no fígado e na mucosa intestinal, onde a atividade da xantina oxidase é alta.

Biotransformação: o metabólito principal do alopurinol é o oxipurinol. Outros metabólitos do alopurinol incluem o alopurinol-ribosídeo e o oxipurinol-7-ribosídeo.

Eliminação: aproximadamente 20% do alopurinol ingerido é excretado nas fezes. Sua eliminação é feita principalmente pela conversão metabólica em oxipurinol pela xantina e aldeído oxidase, com menos de 10% da droga inalterada excretada na urina. O alopurinol tem meia-vida plasmática de cerca de 0,5 a 1,5 hora. O oxipurinol é um inibidor da xantina oxidase menos potente que o alopurinol, mas sua meia-vida plasmática é muito mais prolongada (segundo estimativa, de 13 a 30 horas no homem). Dessa forma, a inibição eficaz da xantina oxidase é mantida pelo período de 24 horas com uma única dose diária de alopurinol. Pacientes com função renal normal acumularão o oxipurinol de forma gradual até que seja atingida uma concentração plasmática no estado de equilíbrio. Ao receber 300 mg de alopurinol por dia, esses pacientes geralmente apresentarão concentrações plasmáticas de oxipurinol de 5 a 10 mg/L. O oxipurinol é eliminado inalterado na urina, mas, por sofrer reabsorção tubular, tem uma longa meia-vida de eliminação: os valores variam de 13,6 a 29 horas, conforme descrito. A

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f1f692ea-0dc2-4b15-91a6-b666f4d4de70.pdf Página 1479 de 7280

grande discrepância entre esses números pode ser resultado de variações no esquema do estudo e/ou deverem-se ao *clearance* da creatinina nos pacientes.

Farmacocinética em pacientes com insuficiência renal: o *clearance* do alopurinol e do oxipurinol é muito reduzido em pacientes com insuficiência da função renal, o que resulta em níveis plasmáticos mais altos em caso de terapia crônica. Pacientes com insuficiência renal, cujo *clearance* de creatinina esteve entre 10 e 20 mL/min, apresentaram concentrações plasmáticas de oxipurinol de cerca de 30 mg/L após tratamento prolongado com 300 mg de alopurinol por dia. Essa é, aproximadamente, a concentração que seria atingida com doses diárias de 600 mg/dia em indivíduos com função renal normal. Assim, é necessária uma redução da dose deste medicamento em caso de insuficiência renal.

Farmacocinética em pacientes idosos: não é provável que a cinética da droga seja alterada por outras causas além da deterioração da função renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado a indivíduos com conhecida hipersensibilidade ao alopurinol ou a qualquer outro componente da fórmula.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

Não há evidência suficiente da segurança deste medicamento na gravidez humana. O uso na gravidez deve ser considerado apenas quando não houver alternativa mais segura e quando a doença em si representar riscos para a mãe ou para o feto.

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

Lactação

Relatos indicam que alopurinol é excretado no leite materno, porém não são conhecidos os efeitos dessa excreção para o bebê.

Este medicamento é contraindicado para o uso por mulheres em período de amamentação.

Este medicamento não deve ser usado sem orientação médica por mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome de hipersensibilidade, Síndrome de Stevens Johnson (SJS) e Necrólise tóxica epidermal (TEN): reações de hipersensibilidade ao alopurinol podem se manifestar de variadas formas, incluindo exantema maculopapular, síndrome de hipersensibilidade (também conhecida como DRESS) e SJS/TEN. Essas reações são reconhecidas através de diagnóstico clínico e suas apresentações clínicas continuam sendo a base para a tomada de decisões. Caso ocorram essas reações a qualquer momento do tratamento, este medicamento deve ser descontinuado imediatamente. A reexposição ao medicamento não deve ser feita em pacientes com síndrome de hipersensibilidade e SJS/TEN. Para o tratamento de reações de hipersensibilidade, corticosteróides podem ser benéficos.

Alelo HLA-B*5801: o alelo HLA-B*5801 tem sido identificado por estar associado com o risco de desenvolvimento de síndrome de hipersensibilidade associada ao alopurinol e SJS/TEN. A frequência do alelo HLA-B*5801 varia muito entre as populações étnicas: até 20% na população chinesa da etnia Han, cerca de 12% na população coreana e entre 1-2% de indivíduos de origem japonesa ou europeia. O uso de genotipagem como uma ferramenta de triagem para tomar decisões sobre o tratamento com alopurinol não foi estabelecido. Se o paciente for um portador conhecido do alelo HLA-B*5801, o uso de alopurinol pode ser considerado caso os benefícios forem superiores aos riscos. É necessária uma vigilância extra para sinais de síndrome de hipersensibilidade ou SJS/TEN, e o paciente deve ser informado da necessidade de interromper o tratamento imediatamente no primeiro aparecimento dos sintomas.

Insuficiência hepática e renal: as doses devem ser reduzidas em caso de insuficiência hepática ou renal. Pacientes em tratamento de hipertensão ou insuficiência cardíaca, por exemplo, em tratamento com diuréticos ou inibidores da ECA, podem algum comprometimento concomitante da função renal e o alopurinol deve ser utilizado com cautela nesse grupo de pacientes.

A insuficiência renal crônica e o uso concomitante de diuréticos, em particular as tiazidas, tem sido associado a um risco aumentado de SJS/TEN e de outras reações graves de hipersensibilidade associados ao alopurinol.

Hiperuricemia assintomática: por si só, a hiperuricemia assintomática geralmente não é considerada uma indicação de uso deste medicamento. A modificação da dieta e da ingestão de líquidos, com controle da causa subjacente, pode corrigir essa condição.

Ataques agudos de gota: o tratamento com alopurinol não deve ser iniciado até que um ataque agudo de gota tenha terminado completamente, pois pode desencadear novos ataques. No início do tratamento com este medicamento, assim como com outros agentes uricosúricos, pode desencadear-se um ataque agudo de artrite gotosa. Dessa forma, é aconselhável administrar, de maneira profilática, um agente anti-inflamatório adequado ou colchicina, por alguns meses. Deve-se consultar a literatura para detalhes sobre dose apropriada, precauções e advertências. Caso ocorra um ataque agudo de gota em pacientes que usam alopurinol, o tratamento deve ser mantido com a mesma dose e o ataque agudo deve ser tratado com um agente anti-inflamatório adequado.

Depósito de xantina: em condições em que a velocidade de formação de urato é muito aumentada (por exemplo, em doenças malignas e respectivos tratamentos, e na Síndrome de Lesch-Nyhan), a concentração absoluta de xantina na urina pode, em raros casos, aumentar o suficiente para permitir o depósito no trato urinário. Esse risco pode ser minimizado com hidratação adequada para permitir uma diluição ideal na urina.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f1f692ea-0dc2-4b15-91a6-b666f4d4de70.pdf Página 1480 de 7280

Impacto de cálculos renais de ácido úrico: o tratamento adequado com este medicamento levará à dissolução de grandes cálculos renais de ácido úrico, com a remota possibilidade de impactação no ureter.
Distúrbios da tireoide: em um estudo aberto de longa duração, foram observados valores aumentados de TSH (>5.5 µUI/mL) em pacientes em tratamento de longa duração com alopurinol (5,8%).
Gravidez e lactação
Categoria de risco na gravidez: C
Este medicamento não deve ser usado sem orientação médica por mulheres grávidas.
Não há evidência suficiente da segurança de alopurinol na gravidez humana, não obstante este medicamento tenha sido largamente usado, por muitos anos, sem consequência danosa aparente. O uso na gravidez deve ser considerado apenas quando não houver alternativa mais segura e quando a doença em si representar riscos para a mãe ou para o feto.
Relatos indicam que o alopurinol e o oxipurinol são excretados no leite humano. Foram demonstradas concentrações de 1,4mg/L de alopurinol e 53,7 mg/L de oxipurinol no leite de uma paciente que recebia 300mg/dia de alopurinol. No entanto, não há dados relativos aos efeitos do alopurinol ou de seus metabólitos no bebê alimentado com leite materno após exposição materna ao medicamento.
Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas: este medicamento pode causar sonolência, vertigem e ataxia. Dessa forma, o paciente que faz tratamento com este medicamento deve ter cuidado ao dirigir veículos, operar máquinas ou participar de qualquer outra atividade perigosa, até que esteja certo de que este medicamento não afeta seu desempenho.
Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: para o tratamento de pacientes com condições de alta substituição de urato, insuficiência renal e hepática, ver maiores informações sobre a dosagem adequada em Posologia. O uso em crianças é raramente indicado, exceto em condições malignas (especialmente leucemia) e em certas disfunções enzimáticas, como a Síndrome de Lesch-Nyhan.
Em pacientes idosos, na ausência de dados específicos, deve-se usar a menor dose que produza redução satisfatória de urato. Deve-se dispensar especial atenção aos casos de disfunção renal.
Este medicamento contém lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
6-mercaptopurina e azatioprina: a azatioprina é metabolizada para 6-mercaptopurina, a qual é inativada pela ação da xantina-oxidase. Quando a 6-mercaptopurina ou a azatioprina são administradas concomitantemente com alopurinol, deve ser utilizado apenas 1/4 da dose usual desses citostáticos, porque a inibição da xantina-oxidase prolongará a atividade dos mesmos.
Vidarabina (adenina arabinosídeo): evidências sugerem que a meia-vida plasmática da vidarabina é aumentada na presença do alopurinol. Quando os dois produtos são usados concomitantemente é necessário redobrar a vigilância, a fim de identificar o aumento de efeitos tóxicos.
Salicilatos e agentes uricosúricos: o oxipurinol, principal metabólito do alopurinol, é por si só terapeuticamente ativo, sendo excretado pelos rins de modo semelhante ao urato. Por isso, as drogas com atividade uricosúrica, como a probenecida e o salicilato (este em altas doses), podem acelerar a excreção do oxipurinol. Isso pode diminuir a atividade terapêutica de alopurinol, mas o significado desse evento deve ser avaliado em cada caso.
Clorpropamida: quando este medicamento for administrado em associação com a clorpropamida e a função renal for reduzida, pode haver um aumento do risco de prolongamento da atividade hipoglicêmica, pois o alopurinol e a clorpropamida podem competir pela excreção no túbulo renal.
Anticoagulantes cumarínicos: há raros casos de aumento do efeito da varfarina ou de outro anticoagulante cumarínico quando esses medicamentos foram administrados concomitantemente com o alopurinol. Portanto, todos os pacientes que tomem anticoagulantes devem ser cuidadosamente controlados.
Fenitoína: o alopurinol pode inibir a oxidação hepática da fenitoína, mas a importância clínica dessa possibilidade ainda não foi demonstrada.
Teofilina: foi relatada inibição do metabolismo da teofilina. O mecanismo de interação pode ser explicado pelo envolvimento da xantina oxidase na biotransformação da teofilina no homem.
Os níveis de teofilina devem ser controlados no início da terapia com alopurinol e quando suas doses são aumentadas.
Ampicilina/amoxicilina: foi relatado um aumento da frequência de *rash* cutâneo entre os pacientes que usavam ampicilina ou amoxicilina concomitantemente com o alopurinol, em comparação aos que não recebiam as duas primeiras drogas. Não foi estabelecida a causa da associação. No entanto, recomenda-se que seja utilizada, sempre que possível, uma alternativa à ampicilina ou à amoxicilina em pacientes em tratamento com alopurinol.
Ciclofosfamida, doxorrubicina, bleomicina, procarbazina, mecloroetamina: foi relatado aumento da supressão da medula óssea por ciclofosfamida e outros agentes citotóxicos entre pacientes com doença neoplásica (outras que não a leucemia) que tomavam o alopurinol. Contudo, em um estudo bem controlado de pacientes tratados com ciclofosfamida, doxorrubicina, bleomicina, procarbazina e/ou mecloroetamina (cloridrato de mustina), o alopurinol não pareceu aumentar a reação tóxica desses agentes citotóxicos.
Ciclosporina: relatos sugerem que a concentração plasmática da ciclosporina pode ser aumentada durante o tratamento concomitante com alopurinol. A possibilidade de aumento da toxicidade da ciclosporina deve ser considerada se as drogas forem administradas simultaneamente.
Didanosina: em voluntários sadios e em pacientes HIV-positivos que recebiam didanosina, a $C_{máx}$ e a ASC (área sob a curva) de didanosina plasmática apresentaram valores aproximadamente dobrados com a administração concomitante de alopurinol (300 mg diários), sem afetar a

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f1f692ea-0dc2-4b15-91a6-b666f4d4de70.pdf Página 1481 de 7280

meia-vida terminal. Dessa forma, reduções das doses de didanosina podem ser requeridas quando essa droga é administrada concomitantemente com alopurinol.
Diuréticos: foi relatada uma interação entre alopurinol e furosemida que resulta em aumento de urato sérico e concentrações plasmáticas de oxipurinol. Um risco aumentado de hipersensibilidade foi relatado quando o alopurinol é administrado com diuréticos, em particular tiazidas, especialmente em quadros de insuficiência renal.
Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA): um risco aumentado de hipersensibilidade foi relatado quando o alopurinol é administrado com inibidores da ECA, especialmente em quadros de insuficiência renal.
Interações com etanol/alimentos: o uso concomitante de álcool pode diminuir a efetividade do alopurinol. Com o uso de suplemento de ferro pode haver aumento da captação de ferro pelo fígado. Altas doses de vitamina C (ácido ascórbico) podem acidificar a urina e aumentar o risco de formação de cálculos renais.
Interações medicamento-exame laboratorial e não laboratorial: desconhece-se que o alopurinol altere a exatidão de exames laboratoriais ou não laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Este medicamento apresenta-se na forma de um comprimido simples, circular, branco a levemente amarelado, não sulcado.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Posologia: este medicamento pode ser tomado uma vez ao dia, por via oral, após a refeição. É bem tolerado, especialmente quando usado depois da ingestão de alimentos.
As doses devem ser ajustadas por meio do controle das concentrações séricas de urato/ácido úrico em intervalos adequados. Se a dose diária exceder 300 mg e houver manifestação de intolerância gastrintestinal, pode ser apropriado um esquema de doses divididas.
Adultos e crianças maiores de 10 anos: recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose baixa (ex. 100 mg/dia) a fim de reduzir os riscos de reações adversas. A dose deve ser aumentada somente se a resposta referente à redução de urato for insatisfatória. Deve-se ter precaução extra se a função renal estiver comprometida (vide item "Posologia - Insuficiência Renal").
O seguinte esquema de dosagem deve ser considerado:
- de 100 a 200 mg diários em condições leves;
- de 300 a 600 mg diários em condições moderadamente graves;
- de 700 a 900 mg diários em condições graves.

Se for requerida uma dosagem em função de mg/kg de peso corporal, a dosagem de 2 a 10 mg/kg de peso corporal por dia deve ser usada.
Crianças menores de 10 anos: de 10 a 20 mg/kg de peso corporal por dia, até o máximo de 400 mg diários. O uso em crianças é raramente indicado, exceto em condições malignas (especialmente leucemia) e em certas disfunções enzimáticas, como a Síndrome de Lesch-Nyhan.
Idosos: na ausência de dados específicos, deve-se usar a menor dose que produza redução satisfatória de urato. Deve-se dispensar especial atenção aos casos de disfunção renal e às situações descritas (no item **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).**
Insuficiência renal: como o alopurinol e seus metabólitos são excretados pelos rins, o comprometimento da função renal pode levar à retenção do fármaco e/ou de seus metabólitos, com consequente prolongamento das meias-vidas plasmáticas. Na presença de insuficiência renal grave pode ser aconselhável utilizar doses menores que 100 mg/dia ou doses únicas de 100 mg em intervalos maiores que um dia.
Se houver disponibilidade de controle das concentrações plasmáticas do oxipurinol, a dose deve ser ajustada para que os níveis plasmáticos dessa substância (principal metabólito do alopurinol) sejam mantidos abaixo de 100 μmol/L (15,2 mg/L).
O alopurinol e seus metabólitos são removidos por diálise renal. Se for necessária diálise duas a três vezes por semana, deve-se considerar um esquema posológico alternativo de 300 a 400 mg de alopurinol imediatamente após cada sessão, sem doses intermediárias.
Insuficiência hepática: devem ser utilizadas doses reduzidas em pacientes com insuficiência hepática.
Nos estágios iniciais do tratamento, recomenda-se que sejam realizados testes periódicos da função hepática.
Tratamento de condições de alta substituição de urato (por ex. neoplasias e Síndrome de Lesch-Nyhan): é aconselhável corrigir com alopurinol a hiperuricemia e/ou a hiperuricosúria existentes antes de iniciar o tratamento citotóxico. É importante assegurar a hidratação adequada do paciente para que se mantenha ótima diurese e seja obtida a alcalinização da urina, aumentando-se assim a solubilidade de urato/ácido. A dose de alopurinol deve estar na faixa mais baixa das doses recomendadas.
Se a nefropatia por urato ou outra patologia comprometer a função renal, devem-se seguir as recomendações de dose do vide item **Posologia** (**Insuficiência renal**). Dessa forma pode-se reduzir o risco de depósito de xantina e/ou oxipurinol, evitando que a situação clínica se complique (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **REAÇÕES ADVERSAS**).
Os comprimidos de alopurinol devem ser tomados após as refeições, com um copo de água. A ingestão de bastante líquido é recomendada para permitir a eliminação de uma urina neutra ou ligeiramente alcalina e uma diurese de aproximadamente 2 litros por dia (em adultos).

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f1f692ea-0dc2-4b15-91a6-b666f4d4de70.pdf Página 1482 de 7280

Duração de tratamento: a dosagem de alopurinol é baseada nas condições clínicas e resposta do paciente ao tratamento.
Este medicamento deverá ser usado regularmente para que o paciente possa se beneficiar dos seus efeitos terapêuticos. Para tratamento da gota poderá ser necessário tomá-lo por várias semanas até que o efeito desejado seja obtido. Você poderá ter ainda outras crises de gota durante vários meses após ter iniciado o tratamento com este medicamento até que o seu corpo remova o ácido úrico em excesso. O alopurinol não é analgésico. Para alívio da dor produzida pela gota, continue tomando também os seus medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios prescritos nas crises de gota, como orientado por seu médico.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Algumas pessoas podem apresentar reações adversas ao fazer uso deste medicamento. Se você sentir algum dos sintomas abaixo enquanto usar este medicamento, pare de ingeri-lo e informe seu médico o mais rápido possível.
A divisão das reações adversas em categorias, por frequência, foi feita por estimativa, uma vez que não estão disponíveis dados adequados para calcular a incidência da maior parte delas. As raras e muito raras foram identificadas por meio da farmacovigilância pós-comercialização. A seguinte classificação de frequência tem sido utilizada: muito comum ≥ 1/10 (≥ 10%), comum ≥1/100 e <1/10 (≥ 1% e <10%), incomum ≥1/1.000 e <1/100 (≥0,1% e <1%), rara ≥1/10.000 e <1/1.000 (≥0,01% e < 0,1%) e muito rara <1/10.000 (<0,01%).
São raras as reações adversas a alopurinol na população geral tratada com este medicamento, além de, na maioria dos casos, apresentarem menor importância. A incidência é mais alta na presença de disfunção renal e/ou hepática.

Sistema Órgão	**Frequência**	**Reação adversa**
Infecções e infestações	Muito raro	Furúnculo.
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito raro	Agranulocitose[1], anemia aplástica[1] e trombocitopenia[1].
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum	Hipersensibilidade[2].
	Muito raro	Linfoma de célula T angioimunoblástico[3].
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Muito raro	*Diabetes mellitus* e hiperlipidemia.
Distúrbios psiquiátricos	Muito raro	Coma, paralisia, ataxia, neuropatia periférica, parestesia, sonolência, dor de cabeça e disgeusia.
Distúrbios oculares	Muito raro	Catarata, comprometimento da visão e maculopatia.
Distúrbios do ouvido e labirinto	Muito raro	Vertigem.
Distúrbios cardíacos	Muito raro	Angina pectoris e bradicardia.
Distúrbios vasculares	Muito raro	Hipertensão.
Distúrbios gastrointestinais	Incomum	Vômito[4] e náusea[4].
	Muito raro	Hematemese, esteatorreia, estomatite e mudança do hábito intestinal.
Distúrbios hepatobiliares	Incomum	Teste de função hepática anormal[5].
	Raro	Hepatite (incluindo necrose hepática e hepatite granulomatosa) [5].
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Comum	*Rash.*
	Raro	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólise epidérmica tóxica (TEN) [6].
	Muito raro	Angioedema[7], erupção cutânea, alopecia e alteração da coloração do cabelo.
Distúrbios renais e urinários	Muito raro	Hematúria e azotemia.
Distúrbios mamários e do sistema reprodutivo	Muito raro	Infertilidade masculina, disfunção erétil e ginecomastia.
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito raro	Edema, mal estar, astenia e pirexia[8].

1. Foram notificados casos muito raros de trombocitopenia, agranulocitose e anemia aplástica, particularmente em indivíduos com comprometimento da função renal e/ou hepática, reforçando a necessidade de cuidados específicos nesse grupo de pacientes.
2. Transtorno de hipersensibilidade de múltiplos órgãos em atraso (conhecido como Síndrome de hipersensibilidade ou DRESS) com febre, erupções cutâneas, vasculite, linfadenopatia, pseudo-linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, testes anormais de função hepática e desaparecimento da Síndrome do ducto biliar (destruição e desaparecimento) dos ductos biliares intra-hepáticos) ocorrendo em várias combinações. Outros órgãos também podem ser afetados (por exemplo, fígado, pulmões, rins, pâncreas, miocárdio e cólon). Se tais

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f1f692ea-0dc2-4b15-91a6-b666f4d4de70.pdf Página 1483 de 7280

reações ocorrerem, pode ser a qualquer momento durante o tratamento, o alopurinol deve ser descontinuado imediatamente e permanentemente.
A reexposição ao medicamento não deve ser realizada em pacientes com Síndrome de hipersensibilidade e SJS/TEN. Os corticosteroides podem ser benéficos no tratamento de reações cutâneas de hipersensibilidade. Quando ocorrem reações de hipersensibilidade generalizada, distúrbio renal e/ou hepático geralmente acontecem concomitantemente, particularmente quando o desfecho é fatal.
3. O linfoma de células T angioimunoblásticas foi descrito muito raramente após a biópsia de uma linfadenopatia generalizada. Parece ser reversível com a retirada do alopurinol.
4. Nos primeiros estudos clínicos, náuseas e vômitos foram relatados. Outros relatos sugerem que essa reação não é um problema significativo e pode ser evitada com a administração de alopurinol após as refeições.
5. A disfunção hepática foi relatada sem evidência conclusiva de hipersensibilidade mais generalizada.
6. As reações cutâneas são as reações mais comuns e podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento. Podem ser pruriginosas, maculopapulares, às vezes escamosas, às vezes purpúricas e raramente esfoliativas, como a Síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica (SJS/TEN). Este medicamento deve ser retirado **imediatamente** em qualquer paciente que desenvolva sinais ou sintomas de SJS/ TEN ou outras reações graves de hipersensibilidade. O risco mais elevado de SJS e TEN, ou outras reações de hipersensibilidade graves, ocorre nas primeiras semanas de tratamento. Os melhores resultados no gerenciamento de tais reações vêm do diagnóstico precoce e da interrupção imediata de qualquer medicamento suspeito. Se o tratamento com este medicamento tiver sido descontinuado devido a reações cutâneas brandas (ou seja, sem sinais ou sintomas de SJS/TEN ou de outra reação de hipersensibilidade grave), alopurinol pode ser reintroduzido em uma dose baixa (p.ex. 50 mg/dia) e depois gradualmente aumentado. O alelo HLA-B * 5801 tem sido demonstrado estar associado ao risco de desenvolver Síndrome de hipersensibilidade relacionada ao alopurinol e SJS/TEN. O uso de genotipagem como uma ferramenta de triagem para tomar decisões sobre o tratamento com alopurinol não foi estabelecido. Se os sintomas originais recorrerem, este medicamento deve ser retirado **permanentemente** uma vez que podem ocorrer reações de hipersensibilidade mais graves (vide Reações Adversas relacionadas a Distúrbios do Sistema Imunológico). Se SJS/TEN ou outras reações graves de hipersensibilidade não puderem ser descartadas, **não** reintroduza este medicamento devido ao potencial para uma reação grave ou até fatal. O diagnóstico clínico de SJS/TEN ou outras reações graves de hipersensibilidade continuam sendo a base para a tomada de decisão.
7. Angioedema tem sido reportado associado ou não a sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade ao alopurinol mais generalizada.
8. Febre foi relatada associada ou não a sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade ao alopurinol mais generalizada (vide Reações Adversas relacionadas a Distúrbios do Sistema Imunológico).
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Foi relatada ingestão de até 22,5 g de alopurinol, sem efeitos adversos. Sinais e sintomas como náusea, vômito, diarreia e tonteira foram relatados em um paciente que ingeriu 20 g de alopurinol. Houve recuperação após medidas gerais de suporte.
A absorção maciça deste medicamento pode conduzir a uma considerável inibição da atividade da xantina oxidase, a qual não deve produzir efeitos indesejáveis, a não ser afetar o efeito de alguma medicação concomitante, especialmente a mercaptopurina e/ou azatioprina. A hidratação adequada do paciente para manter uma diurese ideal facilita a excreção do alopurinol e de seus metabólitos. Se for considerada necessária, pode ser utilizada hemodiálise.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0191
Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi
CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br
www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f1f692ea-0dc2-4b15-91a6-b666f4d4de70.pdf Página 1484 de 7280

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/05/2022.

RECICLÁVEL

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f1f692ea-0dc2-4b15-91a6-b666f4d4de70.pdf Página 1485 de 7280

Anexo B

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 expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Embalagem com 30, 80, 120, 200, 240, 300, 320, 500 e 600 comprimidos de 100 mg ou 300 mg.
15/07/2021	2753350/21-3	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 30, 80, 120, 200, 240, 300, 320, 500 e 600 comprimidos de 100 mg ou 300 mg.
08/07/2019	0595513/19-1	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 30, 80, 120, 200, 240, 300, 320, 500 e 600 comprimidos de 100 mg ou 300 mg.
02/10/2014	0821588/14-0	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VPS	Embalagem com 30, 80, 120, 200, 240, 300, 320, 500 e 600 comprimidos de 100 mg ou 300 mg.

BESILAPIN®

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido
5mg e 10mg

V.05_12/2022

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

Besilapin®

besilato de anlodipino

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido de 5mg ou 10mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

besilato de anlodipino.....6,95mg* ou 13,90mg**

*equivalente a 5mg de anlodipino.

**equivalente a 10mg de anlodipino.

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

Hipertensão

Besilapin® é indicado como fármaco de primeira linha no tratamento da hipertensão, podendo ser utilizado na maioria dos pacientes como agente único de controle da pressão sanguínea. Pacientes que não são adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo (diferente do anlodipino) podem ser beneficiados com a adição de anlodipino, que tem sido utilizado em combinação com diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, agentes betabloqueadores adrenérgicos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

Angina Estável Crônica

Besilapin® é indicado no tratamento da isquemia miocárdica como fármaco de primeira linha, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) e/ou ao vasoespasmo/vasoconstrição (angina de Prinzmetal ou angina variante) da vasculatura coronária. **Besilapin®** pode ser utilizado em situações clínicas sugestivas, mas não confirmadas, de possível componente vasoespástico/vasoconstritor. Pode ser utilizado isoladamente, como monoterapia, ou em combinação com outros fármacos antianginosos em pacientes com angina refratária a nitratos e/ou doses adequadas de betabloqueadores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/4b104ebd-f01c-487e-ac6b-419ff879e039.pdf

Uso em Pacientes com Doença Arterial Coronária[16]

Os efeitos do anlodipino na morbidade e mortalidade cardiovascular, a progressão de aterosclerose coronária e aterosclerose carótida foram estudadas no estudo clínico Avaliação Prospectiva Randomizada dos Efeitos Vasculares de besilato de anlodipino (PREVENT – *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial)*. Este estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, acompanhou por 3 anos 825 pacientes com doença arterial coronária (DAC) definida angiograficamente. A população incluiu pacientes com infarto prévio do miocárdio (IM) (45%), angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT) na linha de base (42%) e história de angina (69%). A gravidade da DAC variou de 1 vaso doente (45%) a 3 ou mais vasos doentes (21%). Os pacientes com hipertensão não controlada (pressão arterial diastólica [PAD] >95mmHg) foram excluídos do estudo. Um comitê de avaliação de desfecho avaliou, de modo cego, os principais eventos cardiovasculares. Embora não tenha existido nenhum efeito demonstrável da taxa de progressão das lesões na artéria coronária, o anlodipino impediu a progressão do espessamento da íntima-média da carótida. Foi observada uma redução significante (- 31%) em pacientes tratados com anlodipino no desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, derrame, angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT), revascularização cirúrgica do miocárdio (CABG – *coronary artery by-pass graft*), hospitalização para angina instável e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Uma redução significante (- 42%) nos procedimentos de revascularização (ACPT e revascularização cirúrgica do miocárdio) também foi observada em pacientes tratados com anlodipino. Foi observado um número de hospitalizações (- 33%) menor para angina instável em pacientes tratados quando comparado ao grupo placebo.

A eficácia do anlodipino na prevenção de eventos clínicos em pacientes com DAC foi avaliada de forma independente, multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo em 1997 pacientes, a comparação de anlodipino *versus* enalapril para limitar a ocorrência de trombose (CAMELOT). Destes pacientes, 663 foram tratados com anlodipino de 5mg a 10 mg e 655 pacientes foram tratados com o placebo, em adição ao tratamento padrão das estatinas, beta-bloqueadores, diuréticos, e aspirina, por 2 anos. Os resultados da eficácia são apresentados na Tabela 1. Os resultados indicam que o tratamento com anlodipino foi associado com menos hospitalizações por angina e procedimentos de revascularização em pacientes com DAC.

Tabela 1. Incidência de desfechos clínicos significativos no estudo CAMELOT

CAMELOT			
Resultados Clínicos N (%)	**anlodipino** (n = 663)	**Placebo** (n = 655)	**Redução de risco** (valor-p)
Desfecho Cardiovascular Composto*	110 (16.6)	151 (23.1)	31% (0.003)
Hospitalização por Angina	51 (7.7)	84 (12.8)	42% (0.002)
Revascularização Coronária	78 (11.8)	103 (15.7)	27% (0.033)

*1) Definido no estudo CAMELOT como a morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, parada cardíaca com ressuscitação, revascularização coronária, hospitalização por angina de peito, hospitalização por CHF, acidente vascular cerebral fatal ou não fatal ou ataque isquêmico transitório (AIT), qualquer diagnóstico das doenças vasculares periféricas doença (DVP) em um sujeito não previamente diagnosticado como tendo DVP ou qualquer admissão para um processo para o tratamento de DVP.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/4b104ebd-f01c-487e-ac6b-419ff879e039.pdf

2) O desfecho cardiovascular composta (CV) foi o objetivo primário de eficácia em CAMELOT.

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca[17]

Estudos hemodinâmicos e estudos clínicos controlados baseados na resposta ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA II a IV, demonstraram que o anlodipino não levou a uma deterioração clínica quando avaliada em relação à tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo placebo controlado (PRAISE) para avaliar pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV recebendo digoxina, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) demonstrou que o anlodipino não leva a um aumento no risco da mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas em pacientes com insuficiência cardíaca.

Em um estudo placebo-controlado com anlodipino, de acompanhamento de longo prazo (PRAISE-2), em pacientes com insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV, sem sintomas clínicos ou sinais sugestivos de doença isquêmica preexistente, em doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, o anlodipino não teve qualquer efeito na mortalidade total ou cardiovascular. Nesta mesma população, o anlodipino foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir qualquer diferença significante na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparada ao placebo.

Referências

1. de Bruijn B, Cocco G, Tyler HM, et al. Multicenter placebo-controlled comparison of amlodipine and tenolol in mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12[Suppl 7]:S107-S109.

2. Frick MH, McGibney D, Tyler HM, et al. Amlodipine: a double-blind evaluation of the dose-response relationship in mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S76-S78.

3. Webster J, Robb OJ, Jeffers TA, Scott AK, Petrie JC. Once daily amlodipine in the treatment of mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S72-S75.

4. Rofman BA. Long term open evaluation of amlodipine versus hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S94-S97.

5. Lorimer AR, Smedsrud T, Walker P, Tyler HM. Comparison of amlodipine and verapamil in the treatment of mild to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12[Suppl 7]:S89-S93.

6. Heber ME, Brigden G, Al-Khawaja I, Raftery EB. 24h blood pressure control with the once daily antagonist amlodipine. Br J Clin Pharmacol 1989;27:359-365.

7. Ram CVS, Kaplan NM, Burris JF, et al. Amlodipine or hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension: effects on blood pressure and lipids. J Clin Pharmacol 1988:28[Abstract]:913.

8. Chrysant SG, Chrysant C, Trus J, Hitchcock A. Antihypertensive effectiveness of amlodipine in combination with hydrochlorothiazide. Am J Hypertens 1989;2:537-541.

9. Glasser SP, Chrysant SG, Graves J, Rofman B, Koehn DK. Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. Am J Hypertens 1989;2:154-157.

10. Maclean D, Mitchell ET, Wilcox RG, Walker P, Tyler HM. A double-blind crossover comparison of amlodipine and placebo added to captopril in moderate to severe hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12 [Suppl 7]:S85-S88.

11. Glasser SP, West TW. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 1988;62:518-522.

12. Glasser SP, Wizda West T. Clinical safety and efficacy of once-a-day amlodipine for chronic stable angina pectoris. Am Heart J 1989;118:1127-1128.
13. Ezekowitz MD, Edmiston A, Hossack K, et al. Eight week double-blind crossover comparison of amlodipine and placebo in patients with stable exertional angina. Circulation 1989;80 [Suppl II]:I-I268.
14. Thadani U, Wombolt DG, Chesnie BM, et al. Amlodipine: a once daily calcium antagonist in the treatment of angina pectoris: a parallel dose-response, placebo-controlled study. Am Heart J 1989;118:1135. 15. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Efficacy and safety of amlodipine in vasospastic angina: na interim report of a multicenter, placebo-controlled trial. Am Heart J 1989;118:1128-1130.
16. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. 2000;102(13):1503-10.
17. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. 1996; 335(15):1107-14.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O anlodipino é um inibidor do influxo do íon de cálcio (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana do íon cálcio para o interior da musculatura lisa cardíaca e vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensiva deve-se ao efeito relaxante direto na musculatura vascular lisa. O mecanismo preciso pelo qual o anlodipino alivia a angina não está completamente definido, mas reduz o grau de isquemia total pelas duas seguintes ações:

1. o anlodipino dilata as arteríolas periféricas e, desta maneira, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra o trabalho cardíaco. Uma vez que a frequência cardíaca permanece estável, esta redução de carga diminui o consumo de energia miocárdica e a necessidade de oxigênio.

2. o mecanismo de ação do anlodipino também envolve, provavelmente, a dilatação das artérias coronárias principais e arteríolas coronárias, em regiões normais e isquêmicas. Esta dilatação aumenta a liberação de oxigênio no miocárdio em pacientes com espasmo coronariano arterial (angina de Prinzmetal ou angina variante) e abranda a vasoconstrição coronariana induzida pelo fumo.

Em pacientes com hipertensão, a dose única diária proporciona reduções clinicamente significantes na pressão sanguínea durante o intervalo de 24 horas, tanto nas posições supina quanto do indivíduo em pé. Devido ao lento início de ação, a hipotensão aguda não constitui uma característica da administração de anlodipino.

Em pacientes com angina, a administração de dose única diária de anlodipino aumenta o tempo total de exercício, tempo de início da angina e tempo para atingir 1 mm de depressão no segmento ST, além de diminuir a frequência de crises anginosas e o consumo de comprimidos de nitroglicerina.

O anlodipino não foi associado a qualquer efeito metabólico adverso ou alteração nos lípides plasmáticos, sendo adequada para uso em pacientes com asma, diabetes e gota.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de doses terapêuticas, o anlodipino é bem absorvido com picos plasmáticos entre 6 e 12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%. O volume de distribuição é de aproximadamente 21L/kg. A absorção não é alterada pela ingestão de alimentos.

Os estudos *in vitro* demonstraram que cerca de 97,5% do anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação/Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal plasmática é de cerca de 35 a 50 horas, o que é consistente com a dose única diária. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são obtidos após 7 a 8 dias de doses consecutivas. O anlodipino é amplamente metabolizado no fígado em metabólitos inativos, com 10% do fármaco inalterado e 60% dos metabólitos excretados na urina.

Uso em Pacientes Idosos

O tempo para alcançar o pico de concentração plasmática do anlodipino é similar para indivíduos jovens e idosos. Em pacientes idosos, o *clearance* do anlodipino tende a estar diminuído, resultando em aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação plasmática. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), aumentos na área sob a curva (AUC) e na meia-vida de eliminação ocorreram conforme o esperado para pacientes com a idade do grupo estudado.

Dados de segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese, Diminuição da fertilidade

Ratos e camundongos tratados com anlodipino na dieta por 2 anos, em concentrações calculadas para fornecer níveis de dose diária de 0,5; 1,25 e 2,5mg/kg/dia, não demonstraram nenhuma evidência de carcinogenicidade.

A dose mais alta (similar no caso de camundongos, e o dobro* no caso ratos, à dose clínica máxima recomendada de 10mg na base de mg/m²) estava próxima à dose máxima tolerada por camundongos, mas não por ratos.

Estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados ao fármaco, mesmo em níveis de genes ou cromossomos.

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas por 14 dias antes da reprodução) em doses até 10mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para humanos de 10mg, na base de mg/m²).

*com base no peso do paciente de 50Kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Besilapin® é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade às diidropiridinas*, ou a qualquer componente da fórmula.

*o anlodipino é um bloqueador do canal de cálcio diidropiridino.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Em um estudo placebo-controlado de longo prazo com anlodipino (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica, classes III e IV da *New York Heart Association (*NYHA), o anlodipino foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir nenhuma diferença significante na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado com o placebo (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas).

Uso em Pacientes na Insuficiência Hepática

Assim como com todos os antagonistas de cálcio, a meia-vida do anlodipino é prolongada em pacientes com insuficiência hepática e as recomendações posológicas neste caso não foram estabelecidas. Portanto, o fármaco deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

A segurança do anlodipino na gravidez humana ou lactação não está estabelecida. O anlodipino não demonstrou toxicidade em estudos reprodutivos em animais, a não ser atraso do parto e prolongamento do trabalho de parto em ratos, em níveis de dose 50 vezes superiores à dose máxima recomendada em humanos. Consequentemente, o uso na gravidez é recomendado apenas quando não existir alternativa mais segura e quando a doença por si só acarreta risco maior para a mãe e para o feto. Não houve efeito sobre a fertilidade de ratos tratados com anlodipino (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

A experiência em seres humanos indica que o anlodipino é transferido para o leite materno humano. A proporção da concentração média de anlodipino de leite/plasma em 31 mulheres lactantes com hipertensão induzida pela gravidez foi de 0,85 após a administração de anlodipino numa dose inicial de 5mg uma vez por dia, que foi ajustada conforme necessário (dose diária média e dose diária ajustada por peso corporal: 6mg e 98,7mcg/kg, respectivamente). A dose diária estimada de anlodipino no lactente através do leite materno foi de 4,17mcg/kg.

Besilapin® 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.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e/ou Operar Máquinas

A experiência clínica com anlodipino indica que é improvável o comprometimento da habilidade de dirigir ou operar máquinas.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos e hipoglicemiantes orais.

Dados *in vitro* de estudos com plasma humano indicam que o anlodipino não afeta a ligação às proteínas dos fármacos testados (digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina).

sinvastatina: a coadministração de múltiplas doses de 10mg de anlodipino com 80mg de sinvastatina resultou em um aumento de 77% na exposição à sinvastatina em comparação com a sinvastatina isolada. Limitar a dose de sinvastatina em pacientes utilizando anlodipino 20mg diariamente.

Suco de *grapefruit*: a coadministração de 240mL de suco de *grapefruit* com uma dose oral única de anlodipino 10mg em 20 voluntários sadios não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino. O estudo não permitiu a avaliação do efeito do polimorfismo genético no CYP3A4, a enzima primária responsável pelo metabolismo do anlodipino; portanto a administração de anlodipino com *grapefruit* ou suco de *grapefruit* não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode ser aumentada em alguns pacientes resultando em maiores efeitos de redução da pressão sanguínea.

Inibidores de CYP3A4: a coadministração de uma dose diária de 180mg de diltiazem com 5mg de anlodipino em pacientes idosos hipertensos (69 a 87 anos de idade) resultou em um aumento de 57% na exposição sistêmica do anlodipino. A

coadministração de eritromicina a voluntários sadios (18 a 43 anos de idade) não mudou significativamente a exposição sistêmica do anlodipino (22% de aumento na área sob a curva de concentração *versus* tempo [AUC]). Embora a relevância clínica desses achados seja incerta, as variações farmacocinéticas podem ser mais pronunciadas em pacientes idosos. Inibidores fortes da CYP3A4 (por ex. cetoconazol, itraconazol, ritonavir) podem aumentar as concentrações plasmáticas do anlodipino por uma extensão superior ao diltiazem. O anlodipino deve ser usado com cautela quando administrado com inibidores de CYP3A4.

claritromicina: a claritromicina é um inibidor de CYP3A4. Existe um risco maior de hipotensão em pacientes recebendo claritromicina com anlodipino. Recomenda-se observação atenta de pacientes quando o anlodipino for coadministrado com claritromicina.

Indutores de CYP3A4: não há dados disponíveis relacionados ao efeito dos indutores de CYP3A4 sobre o anlodipino. O uso concomitante de indutores de CYP3A4 (por ex. rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode diminuir as concentrações plasmáticas de anlodipino. O anlodipino deve ser usado com cautela quando administrado com indutores de CYP3A4.

Nos estudos listados a seguir, não há alterações significativas na farmacocinética tanto do anlodipino quanto da outra droga do estudo, quando os mesmos são coadministrados.

Estudos Especiais: Efeito de Outros Agentes sobre o anlodipino

cimetidina: a coadministração de anlodipino com cimetidina não alterou a farmacocinética do anlodipino.

alumínio/magnésio (antiácido): a coadministração de alumínio/magnésio (antiácido) com uma dose única de anlodipino não teve efeito significante na farmacocinética do anlodipino.

sildenafila: uma dose única de 100mg de sildenafila em indivíduos com hipertensão essencial não teve efeito nos parâmetros farmacocinéticos do anlodipino. Quando o anlodipino e a sildenafila foram usados em combinação, cada agente, independentemente, exerceu seu efeito próprio na diminuição da pressão sanguínea.

Estudos especiais: efeito do anlodipino sobre outros agentes

atorvastatina: a coadministração de doses múltiplas de 10mg de anlodipino e 80mg de atorvastatina não resultou em qualquer mudança significante nos parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio (*steady state*) da atorvastatina.

digoxina: a coadministração de anlodipino e digoxina não alterou os níveis séricos ou o *clearance* renal de digoxina nos voluntários sadios.

etanol (Álcool): dose única e doses múltiplas de 10mg de anlodipino não tiveram efeito significante na farmacocinética do etanol.

varfarina: a coadministração de anlodipino e varfarina não alterou o tempo de resposta de protrombina da varfarina.

ciclosporina: nenhum estudo de interação medicamentosa foi conduzido com a ciclosporina e o anlodipino em voluntários saudáveis ou outras populações com exceção dos pacientes com transplante renal. Vários estudos com os pacientes com transplante renal relataram que a coadministração de anlodipino com ciclosporina afeta as concentrações mínimas de ciclosporina desde nenhuma alteração até um aumento médio de 40%. Deve-se considerar o monitoramento dos níveis de ciclosporina em pacientes com transplante renal que recebem anlodipino.

tacrolimo: existe um risco de aumento nos níveis de tacrolimo no sangue quando coadministrado com anlodipino. A fim de evitar a toxicidade do tacrolimo, a administração do anlodipino em um paciente tratado com tacrolimo exige monitoramento dos níveis de tacrolimo no sangue e ajuste da dose do tacrolimo, quando apropriado.

Alvo Mecânico dos Inibidores da rapamicina (mTOR): os inibidores de mTOR, tais como, sirolimo, tensirolimo e everolimo são substratos da CYP3A. O anlodipino é um inibidor fraco da CYP3A. Com a utilização concomitante de inibidores de mTOR, o anlodipino pode aumentar a exposição dos inibidores de mTOR.
Medicamento/interações em teste laboratoriais: desconhecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Besilapin® deve ser mantido em temperatura ambiente (15ºC a 30°C) e protegido da umidade.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características físicas e organolépticas:
Besilapin® apresenta-se na forma de comprimido circular plano com vinco e coloração branca.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Besilapin® deve ser ingerido com quantidade de líquido suficiente para deglutição, com ou sem alimentos.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.
No tratamento da hipertensão e da angina, a dose inicial usual do **Besilapin®** é de 5mg 1 vez ao dia, podendo ser aumentada para uma dose máxima de 10mg, dependendo da resposta individual do paciente.
Não é necessário ajuste de dose do **Besilapin®** na administração concomitante com diuréticos tiazídicos, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).
Uso em Pacientes Idosos
Os regimes posológicos habituais são recomendados. **Besilapin®**, usado em doses semelhantes nos pacientes idosos ou jovens, é igualmente tolerado.
Uso em Crianças
A eficácia e segurança do **Besilapin®** em crianças não foram estabelecidas.
Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática
Vide item 5. Advertências e Precauções.
Uso em Pacientes com Insuficiência Renal
Besilapin® pode ser empregado nas doses habituais em pacientes com insuficiência renal. Alterações nas concentrações plasmáticas do anlodipino não estão relacionadas ao grau de insuficiência renal. O anlodipino não é dialisável.
Dose Omitida
Caso o paciente esqueça de administrar **Besilapin®** 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 da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/4b104ebd-f01c-487e-ac6b-419ff879e039.pdf

9. REAÇÕES ADVERSAS

O besilato de anlodipino é bem tolerado. Em estudos clínicos placebo-controlado envolvendo pacientes com hipertensão ou angina, os efeitos colaterais mais comumente observados foram:

Classificação por Sistema de Órgãos (MedDRA)	Efeitos Indesejáveis
Distúrbios do Sistema Nervoso	dores de cabeça, tontura, sonolência
Distúrbios Cardíacos	palpitações
Distúrbios Vasculares	rubor
Distúrbios Gastrintestinais	dor abdominal, náusea
Distúrbios gerais e condições do local de administração	edema, fadiga

Nestes estudos clínicos não foram observados padrões de anormalidade laboratoriais clinicamente significantes relacionados ao anlodipino.

Os efeitos colaterais menos comumente observados na experiência pós-comercialização incluem:

Classificação por Sistema de Órgãos (MedDRA)	Efeitos Indesejáveis
Distúrbios Sanguíneos e Sistema Linfático	leucopenia, trombocitopenia
Distúrbios do Metabolismo e Nutrição	hiperglicemia
Distúrbios Psiquiátricos	insônia, humor alterado
Distúrbios do Sistema Nervoso	hipertonia, hipoestesia/parestesia, neuropatia periférica, síncope, disgeusia, tremor, transtorno extrapiramidal
Distúrbios Visuais	deficiência visual
Distúrbios do Ouvido e Labirinto	tinido
Distúrbios Vasculares	hipotensão, vasculite
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	tosse, dispneia e rinite
Distúrbios Gastrintestinais	Mudança da função intestinal, boca seca, dispepsia (incluindo gastrite), hiperplasia gengival, pancreatite, vômito
Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo	alopecia, hiperidrose, púrpura, descoloração da pele, urticária
Distúrbios Musculoesqueléticos e Tecido Conjuntivo	artralgia, dor nas costas, espasmos musculares, mialgia
Distúrbios Renais e Urinários	polaciúria, distúrbios miccionais, noctúria
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e Mamas	ginecomastia, disfunção erétil
Distúrbios gerais e condições do local de administração	astenia, mal estar, dor
Investigações	aumento/redução de peso

Os eventos raramente relatados foram as reações alérgicas, incluindo prurido, *rash*, angioedema e eritema multiforme.

Foram raramente relatados casos de hepatite, icterícia e elevações da enzima hepática (a maioria compatível com colestase). Alguns casos graves requerendo hospitalização foram relatados em associação ao uso do anlodipino. Em muitos casos, a relação de causalidade é incerta.

Assim como com outros bloqueadores do canal de cálcio, os seguintes eventos adversos foram raramente relatados e não podem ser distinguidos da história natural da doença de base: infarto do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação atrial) e dor torácica.

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

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sugerem que uma grande superdose poderia resultar em excessiva vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e provavelmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal. A administração de carvão ativado a voluntários sadios imediatamente ou até 2 horas após a administração de 10mg de anlodipino demonstrou uma diminuição significante na absorção do anlodipino. Em alguns casos, lavagem gástrica pode ser útil. Uma hipotensão clinicamente significante devido à superdose do anlodipino requer medida ativa de suporte cardiovascular, incluindo monitoramento frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária. Um vasoconstritor pode ser útil na recuperação do tônus vascular e pressão sanguínea, desde que o uso do mesmo não seja contraindicado. Gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio. Uma vez que a anlodipino é altamente ligada às proteínas plasmáticas, a diálise não constitui um benefício para o paciente.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M.S. nº 1.5423.0243

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO n° 3772

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 16/11/2020.



V.05_12/2022

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**
09/03/2017	0378920/17-9	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2017	0378920/17-9	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2017	Adequação a bula padrão	VPS	5MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500 10MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500
10/03/2017	0381748/17-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/03/2017	0381748/17-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/03/2017	5. Reações Adversas 6. Interações Medicamentosas	VPS	5MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500 10MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500
30/06/2017	1329027/17-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	1329027/17-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	6. Interação Medicamentosa	VPS	5MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500 10MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500
18/10/2017	2122946/17-5	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	18/10/2017	2122946/17-5	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação a Intercambialidade	18/10/2017	Adequação a Intercambialidade	VPS	5MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500 10MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500

V.05_12/2022

11/04/2018	0281782/18-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2018	0281782/18-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2018	Dizeres Legais	VPS	5MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500 10MG COM CX BL AL PLAS OPC X 500
16/12/2022	---	10450 -SIMILAR –Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	16/12/2022	---	10450 -SIMILAR –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2022	Apresentações Frase Vigimed	VPS	5MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 10MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30

V.05_12/2022

Beclosol

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão Tópica

50 mcg/dose

Beclosol®
Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Beclosol® spray nasal aquoso
dipropionato de beclometasona

APRESENTAÇÃO
Suspensão aquosa microfina em spray de 50 mcg/dose, para administração tópica na mucosa nasal, apresentada em frasco com 200 doses.

USO INTRANASAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada 100 mg da suspensão contém:
dipropionato de beclometasona..... 50 mcg
veículos*..... q.s.p. ..... 1 dose
*carboximetilcelulose sódica/celulose microcristalina (Avicel), glicose anidra, álcool feniletílico, polissorbato 80, solução de cloreto de benzalcônio, ácido clorídrico e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Beclosol® spray nasal aquoso está indicado para profilaxia e tratamento da rinite alérgica perene e sazonal, incluindo febre do feno e rinite vasomotora.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em um estudo para avaliar a melhora de sintomas causados pela rinite alérgica, 623 pacientes foram randomizados em diferentes braços de tratamento. As drogas utilizadas foram montelucaste 10mg, loratadina 10mg, montelucaste 10mg + loratadina 10mg, dipropionato de beclometasona intranasal 200 mcg duas vezes ao dia e placebo. O grupo tratado com dipropionato de beclometasona mostrou eficácia superior a todos os outros grupos em relação à melhora de sintomas referentes a rinite alérgica.
Susan, L. Et al. Clinical Studies of Combination Montelukast and Loratadine in patients with season allergic rhinitis. Journal of Asthma, 46:878-883, 2009.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC
Código ATC: R01AD01

Após administração tópica, o 17,21-dipropionato de beclometasona (DPB) produz potentes efeitos anti-inflamatórios e vasoconstritores. O dipropionato de beclometasona é uma pró-droga com ligação de fraca afinidade ao receptor glicocorticoide. O DPB é hidrolisado, via enzimas esterásicas, ao metabólito ativo 17-monopropionato de beclometasona (B-17-MP), que tem alta atividade anti-inflamatória. O dipropionato de beclometasona oferece tratamento preventivo contra a febre do feno quando administrado antes da primeira exposição ao alérgeno. Após essa situação e com o uso regular, DPB pode continuar a prevenir o aparecimento de sintomas de alergia, pela redução da sensibilidade das membranas nasais.
rimeira exposição ao alérgeno. Após essa situação e com o uso regular, DPB pode continuar a prevenir o aparecimento de sintomas de alergia, pela redução da sensibilidade das membranas nasais.
imeira exposição ao alérgeno. Após essa situação e com o uso regular, DPB pode continuar a prevenir o aparecimento de sintomas de alergia, pela redução da sensibilidade das membranas nasais.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após administração intranasal do dipropionato de beclometasona, a absorção sistêmica foi avaliada medindo-se a concentração plasmática do metabólito ativo B-17-MP, para o qual a biodisponibilidade absoluta é de 44%. Após a administração oral do dipropionato de beclometasona, a absorção sistêmica foi avaliada medindo-se a concentração plasmática do metabólito ativo B-17-MP, para o qual a biodisponibilidade absoluta é de 41%.

Distribuição
O dipropionato de beclometasona se liga às proteínas plasmáticas numa extensão de 87%. A distribuição tecidual, no estado de equilíbrio, para o DPB é moderada (20 L), porém mais extensa para o seu metabólito ativo, o B-17-MP (424 L).

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/d7c5e431-ba11-45a1-83a5-a635e7f21806.pdf Página 1501 de 7280

Metabolismo
O dipropionato de beclometasona é rapidamente removido da circulação, e as concentrações plasmáticas são indetectáveis (< 50 pg/mL) após a administração de doses orais ou intranasais. O metabólito é mediado por enzimas esterásicas encontradas na maioria dos tecidos. O principal produto do metabolismo é o metabólito ativo (B-17-MP). Metabólitos inativos de menor importância, como o 21-monopropionato de beclometasona (B-21-MP) e a beclometasona (BOH), também são formados. Porém, contribuem pouco para a exposição sistêmica.

Eliminação
A eliminação do dipropionato de beclometasona e do seu metabólito ativo é caracterizada por elevado *clearance* plasmático (150 e 120 L/h, respectivamente) com correspondente meia-vida de 0,5 h e 2,7 h. Após a administração oral de dipropionato de beclometasona marcado, aproximadamente 60% da dose são excretados nas fezes, dentro de 96 horas, como metabólitos polares conjugados e livres. Aproximadamente 12% da dose são excretados na urina. O *clearance* renal do dipropionato de beclometasona e dos seus metabólitos é insignificante.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Beclosol® spray nasal aquoso é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Infecções das cavidades nasais e seios paranasais devem ser adequadamente tratadas, não constituindo, contra-indicação específica ao tratamento com **Beclosol® spray nasal aquoso.**
Deve-se ter cautela ao transferir pacientes sob tratamento com corticosteroides sistêmicos para o **Beclosol® spray nasal aquoso,** caso haja suspeita de comprometimento da função adrenal nesses pacientes.
Efeitos sistêmicos com corticosteroides nasais foram relatados, particularmente em doses elevadas prescritas por períodos prolongados. Estes efeitos são muito menos prováveis de ocorrer com corticosteroides nasais do que com corticosteroides orais e podem variar em cada indivíduo e entre diferentes formulações de corticosteroides.
Podem ocorrer efeitos sistêmicos, incluindo redução na velocidade de crescimento, se a dose de beclometasona intranasal for excessiva ou em indivíduos particularmente sensíveis ou expostos à terapia esteroide sistêmica recente. Foram reportados distúrbios visuais, incluindo catarata, glaucoma e coriorretinopatia central serosa.
Embora **Beclosol® spray nasal aquoso** seja capaz de controlar a rinite alérgica sazonal na maioria dos casos, uma exposição anormalmente intensa a alérgenos poderá, eventualmente, requerer terapia adicional apropriada, particularmente para controlar os sintomas oculares.

Efeitos sobre a capacidade, habilidade de dirigir e operar máquinas
Atualmente não existem dados disponíveis que sugiram que **Beclosol® spray nasal aquoso** influencie a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação
A administração de drogas durante a gravidez deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer possibilidade de risco ao feto. Existem poucas evidências de segurança do dipropionato de beclometasona em mulheres grávidas. Em estudos de reprodução animal, os efeitos adversos típicos de corticosteroides potentes são somente observados quando há exposição a altos níveis sistêmicos. A aplicação intranasal direta assegura mínima exposição sistêmica.
A excreção do dipropionato de beclometasona no leite não foi estudada em animais. É razoável supor que o dipropionato de beclometasona seja secretado no leite materno. Mas nas doses usadas para a aplicação intranasal, a possibilidade de se encontrar níveis altos no leite humano é pequena.
Beclosol® spray nasal aquoso só deve ser usado por mulheres no período de amamentação se o benefício esperado para a mãe justificar o risco para o bebê.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Categoria C de risco na gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Estudos de segurança pré-clínica indicam que o dipropionato de beclometasona apresenta toxicidade sistêmica insignificante quando administrado por via intranasal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Nenhuma interação foi reportada com o uso de **Beclosol® spray nasal aquoso.**

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/d7c5e431-ba11-45a1-83a5-a635e7f21806.pdf Página 1502 de 7280

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30ºC) e protegido da luz. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos/Características organolépticas
Suspensão branca, opaca, livre de qualquer substância estranha visível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Adultos e crianças a partir de 6 anos de idade:
Para o total benefício terapêutico, é necessário o uso regular do produto.
A posologia recomendada é de duas aplicações em cada narina, duas vezes ao dia. Para alguns pacientes, pode ser preferível o esquema posológico de uma aplicação em cada narina, três a quatro vezes ao dia.
A dose total diária não deve, normalmente, exceder a oito aplicações (400 mcg/dia). O paciente deve estar de acordo com o esquema posológico e ser alertado de que o alívio máximo pode não ser obtido após as primeiras aplicações.

Crianças menores de 6 anos de idade:
Dada à falta de evidências clínicas conclusivas quanto à segurança de **Beclosol® spray nasal aquoso** em menores de 6 anos de idade, seu uso não é indicado nessa faixa etária.

Modo de uso
Beclosol® spray nasal aquoso é somente para administração intranasal.

Antes de usar este produto, leia as instruções de uso cuidadosamente:

1) Antes de usar, assoe seu nariz levemente.



2) Agite o frasco e, então, remova a tampa da válvula. Segure o frasco como demonstrado abaixo.



3) Se você está usando o spray pela primeira vez ou se não usa o produto há uma semana ou mais, faça um teste acionando a válvula para o alto até que seja liberada uma névoa fina. Para isso, pressione a válvula para baixo com os dedos indicador e médio, usando o polegar para suportar a base do frasco.



4) Feche uma narina pressionando-a com seu dedo. Coloque o bico da válvula na outra narina conforme indicado abaixo. Então, pressione conforme a figura 3.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/d7c5e431-ba11-45a1-83a5-a635e7f21806.pdf Página 1503 de 7280



5) Respire através da boca. Se você precisar usar dois jatos em cada narina, repita os passos 4 e 5.



6) Agora repita todo o processo na outra narina.



7) Quando terminar de usar o produto, limpe com um lenço ou pano e coloque a tampa protetora.



IMPORTANTE:
Caso a válvula esteja obstruída, não tente desobstruí-la com objetos pontiagudos. Remova o mecanismo da válvula girando-o no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio e coloque-o em água morna durante alguns minutos. Lave com água fria, deixe secar e recoloque-o no frasco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações comuns (≥1/100 e <1/10): gosto desagradável, odor desagradável, epistaxe, secura nasal, irritação nasal, secura na garganta, irritação na garganta.

Reações muito raras (< 1/10.000): reações de hipersensibilidade, incluindo *rash*, urticária, prurido, eritema e angioedema, reações anafilactoides/anafiláticas, broncoespasmo, glaucoma, aumento da pressão intraocular, catarata, perfuração do septo nasal.

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

10. SUPERDOSE
O único efeito prejudicial verificado após a inalação de grandes quantidades do produto em curto espaço de tempo é a supressão temporária da função hipotalâmica-hipofisária-adrenal (HHA). Não é preciso adotar nenhuma medida de emergência, podendo o tratamento com **Beclosol® spray nasal aquoso** ser continuado na dose recomendada. A função HHA volta ao normal em um ou dois dias.

Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser tratado com monitoramento apropriado, caso necessário.
Tratamento clínico adicional deve ser conforme indicado ou recomendado pelo centro nacional de intoxicação quando disponível.

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro:1.0107.0188

Produzido por: Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura, 3, Polígono Industrial Allenduero, 09400 - Aranda de Duero (Burgos) - Espanha

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/d7c5e431-ba11-45a1-83a5-a635e7f21806.pdf Página 1504 de 7280

Beclosol®

Modelo de texto de bula – Profissional de saúde

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.





L1978_beclosol_sus_top_GDS19_IPI07

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/d7c5e431-ba11-45a1-83a5-a635e7f21806.pdf Página 1505 de 7280

Histórico de Alteração de 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 da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões VP/VPS**	**Apresentações Relacionadas**
05/06/2013	0444181138	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2013	0444181138	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável O que devo saber antes 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? Contraindicações Advertências e precauções Reações adversas Superdose	VP e VPS	50 MCG/DOSE SUS TOP CT FR PLAS X 200 DOSES
18/05/2018	0400070/18-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2018	0400070/18-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2018	**Bula do profissional de saúde:** I) Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções: III) Dizeres legais **Bula do paciente:** I) Identificação do medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	50 MCG/DOSE SUS TOP CT FR PLAS X 200 DOSES
30/11/2018	1130438/18-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	1130438/18-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	**Bula do profissional de saúde:** I) Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções: **Bula do paciente:** I) Identificação do medicamento 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP e VPS	50 MCG/DOSE SUS TOP CT FR PLAS X 200 DOSES
12/03/2021	0973128/21-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2021	0973128/21-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2021	**Bula do profissional de saúde:** 9. Reações Adversas Dizeres Legais **Bula do paciente:** Dizeres Legais	VP e VPS	50 MCG/DOSE SUS TOP CT FR PLAS X 200 DOSES

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 da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões VP/VPS**	**Apresentações Relacionadas**
13/08/2024	1107456/24-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2024	1107456/24-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/08/2024	**Bula do profissional de saúde:** III. Dizeres Legais **Bula do paciente:** III. Dizeres Legais	VP e VPS	50 MCG/DOSE SUS TOP CT FR PLAS X 200 DOSES
18/03/2025	NA	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2025	NA	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2025	**Bula do profissional de saúde:** 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 10. Superdosagem III. Dizeres Legais **Bula do paciente:** 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? III. Dizeres Legais	VP e VPS	50 MCG/DOSE SUS TOP CT FR PLAS X 200 DOSES

carbamazepina

Suspensão Oral

20 mg/mL

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

carbamazepina
"Medicamento genérico lei n° 9.787 de 1999"

NOME GENÉRICO:
carbamazepina

FORMA FARMACÊUTICA
Suspensão oral

APRESENTAÇÃO
20 mg/mL – Caixa com 50 frascos plásticos âmbar contendo 100 mL.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL da suspensão contém:
carbamazepina.....20 mg
Veículo q.s.p.....1 mL
(sacarose, goma xantana, povidona, dióxido de silício, celulose microcristalina, ácido sórbico, sorbitol 70%, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, aroma de caramelo, propilenoglicol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água purificada).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
- Epilepsia
  - Crises parciais complexas ou simples (com ou sem perda da consciência) com ou sem generalização secundária.
  - Crises tônico-clônicas generalizadas. Formas mistas dessas crises.
- Carbamazepina é adequado para monoterapia e terapia combinada.
- Carbamazepina geralmente não é eficaz em crises de ausência e em crises mioclônicas (veja "Advertências e precauções").
- Mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares para prevenir ou atenuar recorrências.
- Síndrome de abstinência alcoólica.
- Neuralgia idiopática do trigêmeo e neuralgia trigeminal em decorrência de esclerose múltipla (típica ou atípica). Neuralgia glossofaríngea idiopática.
- Neuropatia diabética dolorosa.
- Diabetes insípida central. Poliúria e polidipsia de origem neuro-hormonal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em estudos clínicos de carbamazepina administrado como monoterapia em pacientes com epilepsia – em particular, crianças e adolescentes – tem sido relatada a ação psicotrópica, incluindo um efeito positivo sobre os sintomas de ansiedade e depressão, tão bem quanto uma diminuição na irritabilidade e agressividade. Quanto à performance psicomotora e cognitiva, efeitos negativos ou equivocados foram relatados em alguns estudos, dependendo também da dose administrada. Em outros estudos, foram observados efeitos benéficos sobre a atenção, performance cognitiva / memória.

Como agente neurotrópico, carbamazepina é clinicamente eficaz nas crises paroxísticas de dor em neuralgia idiopática e neuralgia trigeminal secundária; adicionalmente, é utilizado no alívio de dor neurogênica em condições variadas, incluindo tabes dorsal, parestesia pós-traumática e neuralgia pós-herpética. Na síndrome de abstinência alcoólica, aumenta o limiar de convulsão e melhora os sintomas de abstinência (por ex.: hiperexcitabilidade, tremor, andar prejudicado). Na diabetes insípido central, carbamazepina reduz o volume urinário e alivia os sintomas da sede.
Como agente psicotrópico, comprovou eficácia clínica em distúrbios afetivos, ou seja, no tratamento da mania aguda tão bem quanto no tratamento de manutenção do distúrbio afetivo bipolar (maníaco-depressivo), tanto administrado em monoterapia quanto em combinação com neurolépticos, antidepressivos ou lítio, em distúrbio esquizo-afetivo excitado e mania excitada em combinação com outros neurolépticos e em episódios cíclicos rápidos.

Referências Bibliográficas
1. Kruse R. Stellenwert des Carbamazepins in der antiepileptischen Langzeit-Therapie bei Kindern und Jugendlichen. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:156-69. [24]
2. G 32 883 – Reproduction Study, Rat, Segment II. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 19 Apr 74. [27] (dados em arquivo)
3. Blank R. Carbamazepin und seine psychischen Wirkungen bei Kindern und Jugendlichen. In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:218-24. [52]

4. Blankenhorn V, Bülau P, Krämer G, Kreiten K, Stefan H. Tegretal 400 retard versus Tegretal 200 in der Behandlung schwerverlaufender partieller Epilepsien. Eine Einjahresstudie. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:254-8. [63]
5. Cano JP, Bun H, Iliadis A, Dravet C, Roger J, Gastaut H. Influence of antiepileptic drugs on plasma levels of clobazam and des methylclobazam: application of research on relations between doses, plasma levels and clinical efficacy. In: Hindmarch I, Stonier PD, editors. Clobazam. Royal Society of Medicine International Congress Symposium Series No. 43. London: Academic Press 1981:169-74. [97]
6. Macphee GJA, McPhail EM, Butler E, Brodie MJ. Controlled evaluation of a supplementary dose of carbamazepine on psychomotor function in epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 1986;31:195-9. [166]
7. Loiseau P, Duche B. Carbamazepine. Clinical use. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK, editors. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 1989:533-7. [172]
8. Evans RW, Gualtieri TC. Carbamazepine: A neuropsychological and psychiatric profile. Clin.Neuropharmacol. 1985;8:221-41. [177]
9. Yoshimura K, Kurashige T. A case of protein-losing gastroenteropathy probably induced by carbamazepine. Proc. 5th meeting Shoni Shinkei Gakkai Kenkyukai 23.07.94. Brain and Development 1995;27(1):60-62. [223]
10. Trimble MR. Carbamazepine and mood: Evidence from patients with seizure disorders. J Clin Psychiatry 1988;49 Suppl 4:7-11. [78]
11. Andrewes DG, Bullen JG, Tomlinson L, Elwes RDC, Reynolds EH. A comparative study of the cognitive effects of phenytoin and carbamazepine in new referrals with epilepsy. Epilepsia 1986;27:128-34. [168]
12. Dodrill CB, Troupin AS. Psychotropic effects of carbamazepine in epilepsy: A double-blind comparison with phenytoin. Neurology 1977;27:1023-8. [169]
13. Loiseau P, Duche B. Carbamazepine. Clinical use. Psychotropic effects in patients with epilepsy. In: Levy RH, Dreifuss, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK, editors. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 541-4. [176]
14. Sillanpää M. Das klinische Profil von Carbamazepin Nutzen, Risiken und Optimierung der Therapie. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:92-106. [47b]
15. Riva R, Contin M, Albani F, Perucca E, Procaccianti G, Baruzzi A. Free concentration of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in children and adults. Influence of age and pheno-barbitone co-medication. Clin Pharmacokinet 1985;10:524-31. [18]
16. Trimble MR, Cull C. Children of school age: The influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect. Epilepsia 1988;29 Suppl 3:15-9. [74]
17. O'Dougherty M, Wright FS, Cox S, Walson P. Carbamazepine plasma concentration. Relationship to cognitive impairment. Arch Neurol 1987;44:863-7. [170]
18. Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. Epilepsy Res 1990;7:219-25. [197]
19. Aman MG, Werry JS, Paxton JW, Turbott SH, Stewart AW. Effects of carbamazepine on psychomotor performance in children as a function of drug concentration, seizure type, and time of medication. Epilepsia 1990;31:51-60. [198]
20. Thompsom PJ, Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. Epilepsia 1982;23:531-44. [53]
21. Seetharam MN, Pellock JM. Risk-benefit assessment of carbamazepine in children. Drug Safety 1991;6:148-58. [199]
22. Browne TR. Epilepsy in adolescents and adults. In: Rakel RE, editor. Conn's current therapy. Philadelphia: Saunders, 1989:781-2,786-7,821-2. [22]
23. Krämer G. Carbamazepin-induzierte Veränderungen von Laborparametern und ihre klinische Relevanz. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:107-29. [23]
24. Klein E, Bental E, Lerer B, Belmaker RH. Carbamazepine and haloperidol vs placebo and haloperidol in excited psychoses. Arch Gen Psychiatry 1984;41:165-170. [210]
25. Rose FC, Johnson FN. Carbamazepine in the treatment of non-seizure disorders: trigeminal neuralgia, other painful disorders, and affective disorders. Rev Contemp Pharmacother 1997;8:123-143. [209]
26. Levy RH, Lane EA, Guyot M, Brachet-Liermain A, Cenraud B, Loiseau P. Analysis of parent drug-metabolite relationship in the presence of an inducer. Application to the carbamazepine-clobazam interaction in normal man. Drug Metab Disposition 1983;11:286-92. [98]
27. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. Am J Psychiatry 1989;146:617-21. [150]
28. AMA Drug Evaluations. Antiepileptic drugs. Chicago: American Medical Association, 1986:169-95. [48]
29. Hey O, Krämer G, Stoll KD. Carbamazepin bei Diabetes insipidus. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:202-9. [155]
30. Schmidt St, Greil W. Carbamazepin in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. Uebersicht zum gegenwärtigen Stand der Forschung. Nervenarzt 1987;58:719-36. [50]
31. Gonçalves N. Carbamazepin bei affektiven Störungen unter besonderer Berücksichtigung manischer Syndrome. In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:95-9. [59]
32. Stoll KD, Haas S. Der antimanische Effekt des Carbamazepins: Evaluation unter Bezug auf methodische Aspekte. In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:86-94. [60]

33. Placidi GF, Lenzi A, Lazzerini F, Cassano GB, Akiskal HS. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium, a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. J Clin Psychiatry 1986;47:490-4. [61]
34. Ballenger JG. The use of anticonvulsants in manic-depressive illness. J Clin Psychiatry 1988;9:21-4. [64]
35. Post RM, Kramlinger KG, Uhde WT. Carbamazepine-Lithium combination: clinical efficacy and side effects. Int Drug Ther News Lett 1987;22:5-8. [82]
36. Dose M, Bremer DE, Raptis C, Weber M, Emrich HM. Akut antimanische Wirkung von Carbamazepin-Suspension. In: Müller-Oerlinghausen Bhaas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Gorg Thieme Verlag, 1989:100-4. [156]
37. Stoll KD, Bisson HE, Fischer E, Gammel G, Goncalves N, Kröber HL et al. Carbamazepine versus haloperidol in manic syndromes - First report of a multicentric study in germany. In: Shagass C, et al, editors. Biological psychiatry. Amsterdam: Elsevier, 1986:332-4. [157]
38. Okuma T, Yamashita I, Takahashi T, Itoh H, Otsuki S, Watanabe S, et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. Acta Psychiatr Scand 1989;80:250-259. [211]
39. Brodie MJ, Johnson FN. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: Efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile. Rev Contemp Pharmacother 1997;8:87-122. [213]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico, ATC

Classe terapêutica: antiepiléptico, neurotrópico e agente psicotrópico (código ATC: N03 AF01). Derivado dibenzazepínico.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da carbamazepina, a substância ativa de carbamazepina suspensão oral, só foi parcialmente elucidado. A carbamazepina estabiliza a membrana do nervo hiperexcitado, inibe a descarga neuronal repetitiva e reduz a propagação sináptica dos impulsos excitatórios. Considera-se que a prevenção de estímulos repetitivos dos potenciais de ação sódio-dependentes na despolarização dos neurônios via bloqueio do canal de sódio voltagem-dependente pode ser o principal mecanismo de ação.
Enquanto a redução da liberação de glutamato e a estabilização das membranas neuronais podem ser consideradas responsáveis principalmente pelos efeitos antiepilépticos, o efeito depressivo no *turnover* (quantidade metabolizada) de dopamina e noradrenalina poderia ser responsável pelas propriedades antimaníacas da carbamazepina.

Farmacodinâmica

Como agente antiepiléptico, o espectro de atividade de carbamazepina inclui: crises parciais (simples e complexas) com ou sem generalização secundária; crises tônico-clônicas generalizadas, bem como combinações destes tipos de crises.

Farmacocinética

- Absorção

Com a suspensão oral, as concentrações médias dos picos plasmáticos são alcançadas em 2 horas. As concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) da carbamazepina são atingidas em cerca de uma a duas semanas, dependendo da autoindução individual pela carbamazepina e pela heteroindução por outros fármacos indutores enzimáticos, bem como do pré-tratamento, da posologia e da duração do tratamento.
As concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) da carbamazepina, consideradas como intervalo terapêutico, variam consideravelmente de indivíduo para indivíduo. Para a maioria dos pacientes, relatou-se um intervalo entre 4 e 12 µg/mL correspondente a 17 a 50 µmol/L. As concentrações de carbamazepina-10,11-epóxido (metabólito farmacologicamente ativo), foram cerca de 30% dos níveis de carbamazepina.

- Distribuição

Assumindo a absorção completa de carbamazepina, o volume aparente de distribuição varia entre 0,8 e 1,9 L/kg.
A carbamazepina atravessa a barreira placentária.
A carbamazepina está ligada às proteínas séricas em 70 a 80%. A concentração de substância inalterada no líquido cerebroespinhal e na saliva reflete a parte da ligação não proteica no plasma (20-30%). As concentrações encontradas no leite materno foram equivalentes a 25 a 60% dos níveis plasmáticos correspondentes.

- Biotransformação/metabolismo

A carbamazepina é metabolizada no fígado, onde a biotransformação via epóxido é a mais importante, tendo o derivado 10,11-trans-diol e seu glicuronídeo como os principais metabólitos. O citocromo P4503A4 foi identificado como a principal isoforma responsável pela formação de carbamazepina-10,11-epóxido a partir da carbamazepina. O epóxido hidroxilase microssomal humano foi identificado como a enzima responsável pela formação do derivado 10,11-trans-diol a partir da carbamazepina-10,11-epóxido. O 9-hidroxi-metil-10-carbamoil acridan é um metabólito secundário relacionado a esta via. Após uma dose oral única de carbamazepina, cerca de 30% aparece na urina como produto final da via epóxido. Outras vias de biotransformação importantes para a carbamazepina levam a vários compostos monoidroxilados, bem como ao N-glicuronídeo da carbamazepina produzido pelo UGT2B7.

- Eliminação
A meia-vida média de eliminação da carbamazepina inalterada é de aproximadamente 36 horas após uma dose oral única, sendo que após a administração oral repetida, a média é de 16 a 24 horas (sistema de autoindução da monoxigenase hepática), dependendo da duração do tratamento. Em pacientes que recebem tratamento concomitante com outros fármacos indutores de enzimas hepáticas (por ex.: fenitoína, fenobarbital), a meia-vida média encontrada é de 9 a 10 horas.
A meia-vida média de eliminação do metabólito 10,11-epóxido no plasma é cerca de 6 horas, após dose única oral do próprio epóxido.
Após a administração de uma dose oral única de 400 mg de carbamazepina, 72% é excretada na urina e 28%, nas fezes. Na urina, cerca de 2% da dose é recuperada como substância inalterada e cerca de 1% como metabólito 10,11-epóxido, farmacologicamente ativo.

Populações especiais
Crianças: Em função de maior eliminação da carbamazepina, as crianças podem requerer doses mais altas deste fármaco (em mg/kg) do que os adultos.
Idosos: Não há indicação de alteração da farmacocinética da carbamazepina em pacientes idosos, quando comparados com adultos jovens.
Pacientes com disfunção hepática ou renal: Não há dados disponíveis sobre a farmacocinética da carbamazepina em pacientes com distúrbio de função hepática ou renal.

Dados de segurança não-clínicos
Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico. No entanto, os estudos com animais não foram suficientes para descartar um efeito teratogênico de carbamazepina.

Carcinogenicidade
Em ratos tratados com carbamazepina por 2 anos, observou-se um aumento na incidência de tumores hepatocelulares em fêmeas e tumores benignos testiculares em machos. No entanto, não há nenhuma evidência de que estas observações são de qualquer relevância para o uso terapêutico de carbamazepina em humanos.

Genotoxicidade
A carbamazepina não foi genotóxica em vários estudos padrões de mutagenicidade em bactérias e mamíferos.

Toxicidade reprodutiva
Para toxicidade reprodutiva, ver "Advertências e Precauções – Gravidez, Lactação, Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo".

4. CONTRAINDICAÇÕES
- Hipersensibilidade conhecida à carbamazepina ou a fármacos estruturalmente relacionados (por ex.: antidepressivos tricíclicos) ou a qualquer outro componente da formulação.
- Pacientes com bloqueio átrio-ventricular.
- Pacientes com histórico de depressão da medula óssea.
- Pacientes com histórico de porfirias hepáticas (por ex.: porfiria intermitente aguda, porfiria variegada, porfiria cutânea tardia).
- O uso de carbamazepina é contraindicado em associação com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) (veja "Interações medicamentosas").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Advertências
Carbamazepina deverá ser administrada somente sob supervisão médica. Carbamazepina deve ser prescrita somente após avaliação criteriosa do risco-benefício e sob monitorização rigorosa dos pacientes com histórico de distúrbio cardíaco, hepático ou renal, reações adversas hematológicas a outros fármacos ou períodos interrompidos de terapia com carbamazepina.
Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

Efeitos hematológicos
Agranulocitose e anemia aplástica foram associadas ao uso de carbamazepina. Entretanto, em função da incidência muito baixa destas doenças, estimativas de risco significativas para carbamazepina são difíceis de obter. O risco total em populações não tratadas em geral foi estimado em 4,7 pessoas por milhão por ano para agranulocitose e 2,0 pessoas por milhão por ano para anemia aplástica. A diminuição transitória ou persistente de leucócitos ou plaquetas ocorre de ocasional a frequente em associação com o uso de carbamazepina. Contudo, na maioria dos casos, estes efeitos mostram-se transitórios e são indícios improváveis de um princípio de anemia aplástica ou agranulocitose. Todavia, periodicamente, deverá ser obtido o valor basal da contagem de células sanguíneas no pré-tratamento, incluindo plaquetas e possivelmente reticulócitos e também ferro sérico.

Se durante o tratamento forem observadas reduções ou baixas definitivas na contagem de plaquetas ou de leucócitos, o quadro clínico do paciente e a contagem completa das células sanguíneas devem ser rigorosamente monitorizados. Carbamazepina deverá ser descontinuada se ocorrer alguma evidência significativa de depressão medular.
Os pacientes devem estar cientes dos sinais e sintomas tóxicos precoces de um problema hematológico potencial, assim como dos sintomas de reações dermatológicas ou hepáticas. Se ocorrerem reações, tais como febre, dor de garganta, erupção, úlceras na boca, equimose, púrpura petequial ou hemorrágica, o paciente deve consultar seu médico imediatamente.

Efeitos dermatológicos graves
Foram reportadas reações dermatológicas graves muito raramente com carbamazepina, incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET: também conhecido como síndrome de Lyell) e síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Pacientes com reações dermatológicas graves podem precisar de hospitalização, uma vez que estas condições podem ameaçar a vida e serem fatais. A maioria dos casos de SSJ/NET aparece nos primeiros meses de tratamento com carbamazepina. Estima-se que estas reações ocorram entre 1 a 6 a cada 10.000 novos usuários em países com populações principalmente caucasianas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos de reações graves cutâneas (por ex.: SSJ, síndrome de Lyell/NET), carbamazepina deverá ser retirado imediatamente e uma terapia alternativa deve ser considerada.

Farmacogenômica
Existem crescentes evidências do papel dos diferentes alelos HLA em pacientes com predisposição a reações adversas imunomediadas.

Associação com HLA-B*1502
Estudos retrospectivos em pacientes chineses Han e de origem Tailandesa encontraram uma forte correlação entre reações dermatológicas SSJ/NET associadas com carbamazepina e a presença nestes pacientes do Antígeno Leucocitário Humano alelo (HLA)-B*1502. A frequência do alelo HLA-B * 1502 varia entre 2-12% em populações chinesas Han e é de cerca de 8% em populações tailandesas. As maiores taxas de relatos de SSJ (raros mais que muito raros) foram observadas em alguns países da Ásia (por ex.: Taiwan, Malásia, e Filipinas) nos quais existe uma alta frequência do alelo HLA-B*1502 na população (ou seja, maior que 15% nas Filipinas e algumas populações da Malásia). A frequência dos alelos de até aproximadamente 2% e 6% foi relatada na Coréia e Índia, respectivamente. A frequência do alelo HLA-B* 1502 é insignificante em pessoas de descendência europeia, várias populações africanas, pessoas indígenas das Américas, amostra de população hispânica e em japoneses (<1%).
As frequências dos alelos listadas aqui representam a porcentagem de cromossomos na população especificada que possui o alelo de interesse, o que significa que a porcentagem de pacientes portadores de uma cópia do alelo em pelo menos um dos seus dois cromossomos (isto é, a "frequência portadora") é quase duas vezes tão elevada quanto à frequência de alelos. Portanto, a porcentagem de pacientes que podem estar em risco é quase o dobro da frequência do alelo.
O teste para a presença do alelo HLA-B*1502 deve ser considerado em pacientes descendentes geneticamente das populações de risco, antes de iniciar o tratamento com carbamazepina (veja abaixo “Informação ao Profissional de Saúde”). O uso de carbamazepina deve ser evitado em pacientes testados que forem positivos para HLA-B*1502, a menos que os benefícios superem claramente os riscos. HLA-B*1502 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da SSJ/NET em pacientes chineses tomando outros medicamentos antiepilépticos associados com SSJ/NET. Portanto, considerações devem ser feitas para evitar o uso de outros medicamentos associados com SSJ/NET em pacientes HLA-B*1502 positivos, quando terapias alternativas são, no entanto, igualmente aceitáveis. A triagem não é geralmente recomendada em pacientes provenientes de populações nas quais a prevalência de HLA-B*1502 é baixa e para nenhum usuário atual de carbamazepina, pois o risco de SSJ/NET é confinado principalmente aos primeiros poucos meses de terapia, independentemente do *status* de HLA-B*1502.
A identificação das pessoas que carregam o alelo HLA-B*1502, e a exclusão da terapia com carbamazepina nesses indivíduos demonstrou diminuir a incidência de carbamazepina induzida por SSJ/NET.

Associação com HLA-A *3101
O Antígeno leucocitário humano (HLA)-A*3101 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de reações adversas cutâneas como SSJ, NET, DRESS, AGEP e erupção cutânea maculopapular.
Estudos retrospectivos em japoneses e em populações norte europeias relataram associação entre reações cutâneas graves (SSJ, NET, DRESS, AGEP e erupção cutânea maculopapular) e o uso de carbamazepina e a presença do alelo HLA-A*3101 nestes pacientes.
A frequência do alelo HLA-A*3101 varia muito entre as populações étnicas e a sua frequência é de aproximadamente 2 a 5% em populações europeias e cerca de 10% da população japonesa. A frequência deste alelo é estimada em menos de 5% na maioria das populações australianas, asiáticas, africanas e da América do Norte com algumas exceções dentro de 5-12%. Prevalência acima de 15% foi estimada em alguns grupos étnicos na América do Sul (Argentina e Brasil), América do Norte (EUA – Navajo e Sioux; e México – Sonora Seri) e sul da Índia (Tamil Nadu) e entre 10-15% em outras etnias nessas mesmas regiões.
As frequências dos alelos listadas aqui representam a porcentagem de cromossomos em especifica população que possui o alelo de interesse, o que significa que a porcentagem de pacientes portadores de uma cópia do alelo em pelo menos um dos seus dois cromossomos (isto é, a "frequência portadora") é quase duas vezes tão elevada quanto a frequência de alelos. Portanto, a porcentagem de pacientes que podem estar em risco é quase o dobro da frequência do alelo.

Antes de iniciar o tratamento com carbamazepina, testes de presença do alelo HLA-A*3101 devem ser considerados em pacientes com ascendência de populações geneticamente de risco (por ex.: pacientes japoneses e caucasianos, pacientes que pertencem a populações indígenas das Américas, populações Hispânicas, pessoas do sul da Índia e de ascendência árabe). O uso de carbamazepina deve ser evitado em pacientes positivos para o alelo HLA-A*3101, a menos que os benefícios superem claramente os riscos. Geralmente a triagem não é necessária para os usuários de carbamazepina, já que os riscos de SSJ/NET, AGEP, DRESS e erupção cutânea maculopapular são praticamente restritos aos primeiros meses de terapia, independentemente do status de HLA-A*3101.

Limitação dos testes genéticos
Os resultados da triagem genética nunca devem substituir a vigilância clínica apropriada e o monitoramento do paciente. Muitos pacientes asiáticos positivos para HLA-B*1502 e tratados com carbamazepina não desenvolverão SSJ/NET, e pacientes negativos para HLA-B*1502 de qualquer etnia podem ainda desenvolver SSJ/NET. Da mesma forma que muitos pacientes positivos para HLA-A*3101 e tratados com carbamazepina, não desenvolverão SSJ, NET, AGEP DRESS, ou erupção maculopapular, e pacientes negativos para HLA-A*3101 de qualquer etnia podem desenvolver estas reações adversas cutâneas graves. O papel de outros fatores possíveis no desenvolvimento de morbidade para estas reações adversas graves, como por exemplo, a dose dos medicamentos antiepilépticos, aderência, medicação concomitante, co-morbidades e o nível de monitoramento dermatológico não foram estudados.

Informação ao profissional da saúde
Se o teste para a presença do alelo HLA-B*1502 for realizado, o método de genotipagem HLA-B*1502 de alta resolução é recomendado. O teste é positivo se um ou dois alelos HLA-B*1502 forem detectados, e é negativo se nenhum alelo HLA-B*1502 for detectado.
Da mesma forma, se o teste para a presença do alelo HLA-A*3101 for realizado, o método de genotipagem HLA-A*3101 de alta resolução é recomendado. O teste é positivo se um ou dois alelos HLA-A*3101 forem detectados e negativo se alelos HLA-A*3101 não forem detectados.

Outras reações dermatológicas
Reações leves de pele, por exemplo, exantema maculopapular ou macular isolado, podem também ocorrer e são na maioria das vezes transitórias e não perigosas. Elas geralmente desaparecem dentro de poucos dias ou semanas, durante o tratamento contínuo ou após uma diminuição da dose. Entretanto, uma vez que pode ser difícil diferenciar os sinais iniciais de uma reação dermatológica mais grave do de uma reação alérgica leve transitória, o paciente deve ser mantido sob cuidadosa supervisão, considerando a retirada imediata do medicamento devido à piora da reação com a continuidade do uso.
O alelo HLA-A*3101 está associado a reações adversas cutâneas menos graves de carbamazepina e pode prever o risco destas reações de carbamazepina, como a síndrome de hipersensibilidade do anticonvulsivo ou erupções cutâneas não sérias (erupção maculopapular). No entanto o alelo HLA-B*1502 não foi considerado para prever o risco das reações adversas mencionadas.

Hipersensibilidade
Carbamazepina pode desencadear reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), distúrbio de hipersensibilidade tardia em múltiplos órgãos com febre, erupção cutânea, vasculite, linfadenopatia, pseudo linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, testes de função hepática anormais e síndrome de desaparecimento do ducto biliar (destruição e desaparecimento dos ductos biliares intra-hepáticos), que podem ocorrer em várias combinações. Outros órgãos também podem ser afetados (por ex.: pulmões, rins, pâncreas, miocárdio, cólon) (veja "Reações adversas").
O alelo HLA-A*3101 está associado com a ocorrência de síndrome de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea maculopapular.
Pacientes que demonstraram reações de hipersensibilidade à carbamazepina devem ser informados de que aproximadamente 25 a 30% destes pacientes podem sofrer reações de hipersensibilidade à oxcarbazepina.
Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada entre a carbamazepina e fármacos antiepilépticos aromáticos (como por exemplo fenitoína, primidona e fenobarbital).
Geralmente, se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, carbamazepina deve ser descontinuada imediatamente.

Crises convulsivas
Carbamazepina deve ser utilizada com cautela em pacientes com crises mistas que incluam crises de ausência típica ou atípica.
Em todas essas condições, carbamazepina pode exacerbar as crises. Nestes casos, carbamazepina deve ser descontinuada.

Função hepática
O estado basal e as avaliações periódicas da função hepática devem ser monitorados durante o tratamento com carbamazepina, particularmente em pacientes com história de doença hepática e em pacientes idosos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente, em caso de agravamento de disfunção hepática ou em doenças hepáticas ativas.

Função renal

Recomenda-se exame de urina completo, periódico e basal e determinação de valores de BUN (nitrogênio ureico sanguíneo).

Hiponatremia
A hiponatremia é conhecida por ocorrer com carbamazepina. Em pacientes com condições renais associadas com baixo teor de sódio pré-existentes ou em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos para redução de sódio (por ex.: diuréticos, medicamentos associados à secreção inapropriada de ADH), os níveis séricos de sódio devem ser quantificados antes do início da terapia com carbamazepina. Subsequentemente, os níveis séricos de sódio devem ser medidos após aproximadamente duas semanas e depois em intervalos mensais durante os primeiros três meses de terapia, ou de acordo com a necessidade clínica. Esses fatores de risco podem ser aplicados especialmente para pacientes idosos. Se for observada hiponatremia, a restrição de água é uma importante contramedida, se clinicamente indicada.

Hipotireoidismo
A carbamazepina pode reduzir as concentrações séricas de hormônios da tireoide através da indução de enzimas, o que requer um aumento da dose da terapia de reposição da tireoide em pacientes com hipotireoidismo. Portanto, o monitoramento da função da tireoide é sugerido para ajustar a dose da terapia de reposição de hormônios da tireoide.

Efeitos anticolinérgicos
Carbamazepina demonstrou leve atividade anticolinérgica. Portanto, pacientes com aumento da pressão intraocular e retenção urinária devem ser rigorosamente observados durante a terapia (veja “Reações adversas”).

Efeitos psiquiátricos
Deve-se considerar a possibilidade de ativação de uma psicose latente. Em pacientes idosos, deve-se considerar a possibilidade do aparecimento de confusão e agitação.

Ideação e comportamento suicida
Ideação e comportamento suicida foram relatados em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Uma meta-análise randomizada, controlada com placebo de drogas antiepilépticas, mostrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é conhecido.
Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de ideação e comportamento suicida e o tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e cuidadores dos pacientes) devem ser instruídos a procurar orientação médica se os sinais de ideação ou comportamento suicida emergirem.

Efeitos endocrinológicos
Foi relatado sangramento de escape em mulheres que usavam carbamazepina concomitantemente com contraceptivos hormonais. A ação esperada dos anticoncepcionais pode ser adversamente afetada por carbamazepina, comprometendo a confiabilidade do método. Portanto, mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos alternativos, enquanto estiverem sendo tratadas com carbamazepina.

Monitoramento de níveis plasmáticos
Apesar da correlação entre a posologia e os níveis plasmáticos de carbamazepina, e entre níveis plasmáticos e a eficácia clínica ou tolerabilidade serem muito tênues, a monitorização dos níveis plasmáticos pode ser útil nas seguintes situações: aumento significativo da frequência de crises/verificação da aderência do paciente durante a gravidez, no tratamento de crianças ou adolescentes, na suspeita de distúrbio de absorção, na suspeita de toxicidade, quando mais de um medicamento estiver sendo utilizado (veja "Interações medicamentosas").

Efeitos da redução da dose ou retirada
A interrupção abrupta do tratamento com carbamazepina pode provocar crises, portanto, a carbamazepina deve ser retirada gradualmente ao longo de um período de 6 meses. Se o tratamento de um paciente epiléptico tiver que ser interrompido abruptamente, a substituição por uma nova substância antiepiléptica deverá ser feita sob proteção de um medicamento adequado.

Interações
A coadministração de inibidores da CYP3A4 ou inibidores da epóxido hidrolase com carbamazepina podem induzir reações adversas (aumento da carbamazepina ou carbamazepina-10,11-epóxido nas concentrações plasmáticas respectivamente). A dose de carbamazepina deve ser ajustada de acordo e / ou os níveis plasmáticos monitorados.
A coadministração de indutores de CYP3A4 com carbamazepina pode diminuir as concentrações plasmáticas de carbamazepina e seu efeito terapêutico, enquanto a descontinuação de um indutor de CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de carbamazepina. A posologia de carbamazepina pode precisar ser ajustada.
A carbamazepina é um potente indutor de CYP3A4 e de outros sistemas de enzimas fase I e fase II no fígado, e pode, portanto, reduzir as concentrações plasmáticas de medicações concomitantes metabolizadas principalmente pelo CYP3A4, por indução do seu metabolismo. Veja “Interações medicamentosas”.

Pacientes do sexo feminino com potencial de engravidar devem ser advertidas de que o uso concomitante de carbamazepina com contraceptivos hormonais pode tornar este tipo de contraceptivo ineficaz (ver “Interações medicamentosas” e “Gravidez, Lactação, Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo”). Formas alternativas não-hormonais de contracepção são recomendadas quando se utiliza carbamazepina.

Dirigir veículos e/ou operar máquinas
A habilidade de reação do paciente pode estar prejudicada pela condição médica, resultando em convulsões e reações adversas, incluindo vertigem, sonolência, ataxia, diplopia, acomodação visual debilitada e visão turva reportadas com carbamazepina, especialmente no início do tratamento ou quando houver ajuste de dose. Portanto, os pacientes devem ser alertados sobre os cuidados ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Quedas
O tratamento com carbamazepina tem sido associado e ataxia, tontura, sonolência, hipotensão, estado confusional, sedação (ver “Reações Adversas”) o que pode levar a quedas e, consequentemente, fraturas ou outras lesões. Para pacientes com doenças, condições ou medicamento que possam exacerbar esses efeitos, a avaliação de risco de queda deve ser considerada de forma recorrente para pacientes com tratamento prolongado com carbamazepina.

Excipientes especiais
Carbamazepina suspensão oral contém para-hidroxibenzoatos que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).
Carbamazepina suspensão oral contém sorbitol e, portanto, não deve ser administrada a pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à frutose.

Gravidez, Lactação, Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo
Gravidez
- Sumário de risco
A carbamazepina pode estar associada a dano fetal quando administrada a uma mulher grávida. Carbamazepina só deve ser usada durante a gravidez se o potencial benefício justificar os potenciais riscos. Um aconselhamento adequado deve ser disponibilizado a todas as mulheres grávidas e mulheres em idade fértil, em relação aos riscos associados à gravidez devido ao potencial risco teratogênico para o feto. As mulheres em idade fértil devem usar contracepção eficaz durante o tratamento com carbamazepina e durante 2 semanas após a última dose.
Sabe-se que filhos de mães epilépticas são mais propensos a distúrbios de desenvolvimento, inclusive malformações. Embora faltem evidências conclusivas a partir de estudos controlados com carbamazepina em monoterapia, relatos de distúrbios do desenvolvimento e malformações, inclusive espinha bífida e também outras anomalias congênitas, por ex.: anomalias craniofaciais, malformações cardiovasculares, hipospádia e anomalias envolvendo vários sistemas do organismo, têm sido associadas ao uso de carbamazepina. Com base em dados de registro de gravidez na América do Norte, a taxa de malformações congênitas, definidas como uma anormalidade estrutural cirúrgica, médica ou de importância estética, diagnosticada dentro de 12 semanas de nascimento foi de 3,0% (IC 95% 2,1 a 4,2%) entre as mães expostas a monoterapia com carbamazepina no primeiro trimestre e 1,1% (IC 95% 0,35-2,5%) entre as mulheres grávidas que não tomam qualquer medicamento antiepiléptico (risco relativo 2,7, IC 95% 1,1 a 7,0).

- Considerações clínicas
Levando estes dados em consideração:
- Mulheres grávidas com epilepsia devem ser tratadas com cuidado especial.
Se durante o tratamento com carbamazepina, a paciente engravidar ou tiver planos de engravidar, ou se a necessidade de se iniciar o tratamento com carbamazepina aparecer durante a gravidez, o benefício esperado do medicamento deverá ser cuidadosamente avaliado contra os possíveis riscos, particularmente nos três primeiros meses de gravidez.
Em mulheres com potencial de engravidar, carbamazepina deve, sempre que possível, ser prescrita em monoterapia, pois a incidência de anormalidades congênitas em filhos de mulheres tratadas com associações de fármacos antiepilépticos é maior do que naqueles cujas mães receberam fármacos isoladamente em monoterapia. O risco de malformações após a exposição à carbamazepina, como politerapia, pode variar dependendo dos tipos de medicamentos usados e pode ser mais elevado em combinações de politerapias que incluem valproato.
- Devem-se administrar doses mínimas eficazes e recomenda-se a monitorização dos níveis plasmáticos. A concentração no plasma pode ser mantida na parte inferior do lado da faixa terapêutica 4-12 microgramas / mL, desde que o controle das convulsões seja mantido. Há evidências que sugerem que o risco de malformação com a carbamazepina possa ser dependente da dose, isto é, com uma dose de <400 mg por dia, as taxas de malformação foram mais baixas do que com as doses mais elevadas de carbamazepina.
- Pacientes devem ser informadas quanto à possibilidade de maior risco de malformações e, portanto, a necessidade de acompanhamento pré-natal na gravidez.
- Durante a gravidez, o tratamento antiepiléptico efetivo não deve ser interrompido, uma vez que o agravamento da doença é prejudicial para a mãe e o feto. Carbamazepina enquadra-se na categoria D de risco na gravidez (BPI - FDA).

Monitoramento e prevenção

A deficiência de ácido fólico geralmente ocorre durante a gravidez. Os fármacos antiepilépticos agravam esta deficiência que pode contribuir para aumentar a incidência de anomalias congênitas em filhos de mulheres epilépticas em tratamento. Logo, tem-se recomendado a suplementação de ácido fólico antes e durante a gravidez.

No recém-nascido
Para prevenir distúrbios hemorrágicos no feto, também se recomenda a administração de vitamina K1 à mãe durante as últimas semanas de gravidez, assim como ao recém-nascido.
Existem poucos casos relatados de crises convulsivas em recém-nascidos e/ou depressão respiratória associadas a carbamazepina administrada em gestantes e outros fármacos anticonvulsivantes de uso concomitante. Foram relatados alguns casos em recém-nascidos de vômito, diarreia e/ou desnutrição, associados ao uso de carbamazepina pela mãe. Estas reações podem representar a síndrome de abstinência do recém-nascido.

Dados em animais
A evidência acumulada de vários estudos animais em camundongos, ratos e coelhos indicam que a carbamazepina não tem nenhum ou apenas potencial mínimo teratogênico em doses relevantes para o homem. No entanto, os estudos com animais não foram suficientes para descartar um efeito teratogênico da carbamazepina. Em um estudo de reprodução em ratos, a prole em fase de amamentação demonstrou um ganho de peso reduzido com um nível de dosagem materna de 192 mg / kg / dia.

Lactação
- Sumário de risco
A carbamazepina passa para o leite materno (cerca de 25 a 60% da concentração plasmática). O benefício da amamentação deve ser avaliado contra a remota possibilidade de ocorrerem efeitos adversos no lactente. Mães em terapia com carbamazepina podem amamentar, mas a criança deve ser observada em relação a possíveis reações adversas (por ex.: sonolência excessiva e reação alérgica cutânea). Houve alguns casos de hepatite colestática em recém-nascidos expostos a carbamazepina durante pré-natal e ou durante a amamentação. Portanto, lactentes de mães tratadas com carbamazepina devem ser cuidadosamente observados com relação a efeitos adversos hepatobiliares.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo
- Contracepção
Devido à indução enzimática, carbamazepina pode resultar em uma falha do efeito terapêutico dos medicamentos contraceptivos orais contendo estrogênio e/ou progesterona. Mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos alternativos durante o tratamento com carbamazepina.
As mulheres em idade fértil devem usar métodos anticoncepcionais eficazes durante o tratamento com carbamazepina e durante 2 semanas após a última dose.

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

Infertilidade
Há relatos muito raros de danos de fertilidade no homem e/ou espermatogênese anormal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O citocromo P4503A4 (CYP3A4) é a principal enzima catalisadora de formação do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido. A coadministração de inibidores de CYP3A4 pode resultar em aumento de concentrações plasmáticas de carbamazepina, o que pode induzir reações adversas. A coadministração de indutores de CYP3A4 pode aumentar a proporção do metabolismo de carbamazepina, causando diminuição no nível sérico de carbamazepina e do efeito terapêutico. Da mesma forma, a descontinuação do indutor de CYP3A4 pode diminuir a proporção do metabolismo de carbamazepina, levando a um aumento do nível plasmático deste fármaco.

A carbamazepina é um potente indutor de CYP3A4 e de outros sistemas enzimáticos de fase I e II do fígado, e pode, portanto, reduzir as concentrações plasmáticas de medicações concomitantes, principalmente, às metabolizadas pela CYP3A4 através da indução dos seus metabolismos.
O epóxido hidroxilase microssomal humano foi identificado como a enzima responsável pela formação do derivado 10,11-trans-diol a partir da carbamazepina-10,11-epóxido. A coadministração do inibidor do epóxido hidroxilase microssomal humano pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de carmabamazepina-10,11-epóxido.

Interações resultando em contraindicação

O uso de carbamazepina é contraindicado em combinação com inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs). Antes da administração de carbamazepina, os IMAOs devem ser descontinuados por no mínimo 2 semanas ou, se a condição clínica permitir por um período maior (veja "Contraindicações").

Agentes que podem aumentar o nível plasmático de carbamazepina
Uma vez que o aumento dos níveis plasmáticos de carbamazepina pode resultar em reações adversas (por ex.: tontura, sonolência, ataxia, diplopia), a posologia de carbamazepina deve ser ajustada adequadamente e/ou os níveis plasmáticos monitorizados, quando for administrado concomitantemente com as substâncias descritas a seguir.
Fármacos analgésicos e anti-inflamatórios: dextropropoxifeno, ibuprofeno.
Andrógenos: danazol.
Antibióticos: antibióticos macrolídeos (por ex.: eritromicina, troleandromicina, josamicina, claritromicina e ciprofloxacina).
Antidepressivos: possivelmente desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, paroxetina, trazodona, viloxazina.
Antiepilépticos: estiripentol, vigabatrina.
Antifúngicos: azóis (por ex.: itraconazol, cetoconazol, fluconazol, voriconazol). Anticonvulsivantes alternativos podem ser recomendados em pacientes tratados com voriconazol ou itraconazol.
Anti-histamínicos: loratadina, terfenadina.
Antipsicóticos: olanzapina
Antituberculosos: isoniazida.
Antivirais: inibidores da protease para o tratamento do HIV (por ex.: ritonavir).
Inibidores anidrase carbônicos: acetazolamida.
Fármacos cardiovasculares: diltiazem, verapamil.
Fármacos gastrintestinais: possivelmente cimetidina, omeprazol.
Relaxantes musculares: oxibutinina, dantroleno.
Inibidores agregação plaquetária: ticlopidina.
Outras interações: suco de toranja (*grapefruit*), nicotinamida (somente em dose elevada).

Agentes que podem aumentar o nível plasmático do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido
Uma vez que o aumento do nível plasmático de carbamazepina-10,11-epóxido pode resultar em reações adversas (por ex.: tontura, sonolência, ataxia, diplopia), a dose de carbamazepina deve ser ajustada de acordo e/ou nível plasmático monitorado quando usado concomitantemente com as substâncias descritas abaixo:
loxapina, quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamida e valpromida.

Agentes que podem diminuir o nível plasmático de carbamazepina
A dose de carbamazepina pode precisar de ajuste, quando houver administração concomitante com as seguintes substâncias:
Antiepilépticos: felbamato, metosuximida, oxcarbazepina, fenobarbital, fensuximida, fenitoína (para evitar a intoxicação de fenitoína e concentrações subterapêuticas de carbamazepina, recomenda-se a ajustar a concentração plasmática de fenitoína para 13 microgramas/ml antes da adição de carbamazepina para o tratamento) e fosfenitoína, primidona e, apesar dos dados serem parcialmente contraditórios, possivelmente também por clonazepam.
Antineoplásicos: cisplatina ou doxorrubicina.
Antituberculosos: rifampicina.
Fármacos broncodilatadores ou antiasmáticos: teofilina, aminofilina.
Fármacos dermatológicos: isotretinoína.
Outras interações: preparações herbais contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Efeito de carbamazepina nos níveis plasmáticos de agentes concomitantes
A carbamazepina pode diminuir o nível plasmático ou, até mesmo, abolir a atividade de certos fármacos. A posologia dos seguintes fármacos pode sofrer ajustes, conforme a exigência clínica.
Agentes analgésicos e anti-inflamatórios: buprenorfina, metadona, paracetamol (administração a longo prazo de carbamazepina e paracetamol (acetaminofeno) pode estar associada à hepatotoxicidade), fenazona (antipirina), tramadol.
Antibióticos: doxiciclina, rifabutina.
Anticoagulantes: anticoagulantes orais (por ex.: varfarina, femprocumona, dicumarol, acenocumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban).
Antidepressivos: bupropiona, citalopram, mianserina, nefazodona, sertralina, trazodona, antidepressivos tricíclicos (por ex.: imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina).
Antieméticos: aprepitanto.
Antiepilépticos: clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, lamotrigina, eslicarbazepina, oxcarbazepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, zonisamida. Para evitar a intoxicação de fenitoína e concentrações subterapêuticas de carbamazepina, recomenda-se a ajustar a concentração plasmática de fenitoína para 13 microgramas/ml antes da adição de carbamazepina para o tratamento. Há raros relatos também de aumento dos níveis plasmáticos da mefenitoína.

Antifúngicos: itraconazol, voriconazol. Alternativas anti-convulsivantes podem ser recomendadas em pacientes tratados com voriconazol e itraconazol.
Anti-helmínticos: praziquantel, albendazol.
Antineoplásicos: imatinibe, ciclofosfamida, lapatinib, temsirolimus.
Antipsicóticos: clozapina, haloperidol e bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona.
Antivirais: inibidores da protease para o tratamento do HIV (por ex.: indinavir, ritonavir, saquinavir).
Ansiolíticos: alprazolam, midazolam.
Fármacos broncodilatadores e antiasmáticos: teofilina.
Anticoncepcionais: hormônios contraceptivos (métodos anticoncepcionais alternativos devem ser considerados).
Fármacos cardiovasculares: bloqueadores dos canais de cálcio (grupo diidropiridina), por ex.: felodipina, digoxina, sinvastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina, ivabradina.
Corticosteroides: corticosteroides (por ex.: prednisolona, dexametasona).
Dose usada na disfunção erétil: tafalafil.
Imunossupressores: ciclosporina, everolimo, tacrolimos, sirolimos.
Agentes tireoides: levotiroxina.
Outras interações: medicamentos contendo estrógenos e/ou progesteronas.

Combinações que requerem consideração específica:
Foi reportado que o uso concomitante de carbamazepina e levetiracetam aumenta a toxicidade induzida por carbamazepina.
Observou-se que o uso concomitante de carbamazepina e isoniazida aumenta a hepatotoxicidade induzida pela isoniazida.
O uso combinado de carbamazepina e lítio ou metoclopramida de um lado e carbamazepina e neurolépticos (haloperidol e tioridazina) de outro, pode causar aumento de reações adversas neurológicas (com a combinação posterior, mesmo em presença de níveis plasmáticos terapêuticos).
A administração concomitante de carbamazepina e de alguns diuréticos (hidroclorotiazida e furosemida) pode causar hiponatremia sintomática.
A carbamazepina pode antagonizar os efeitos dos relaxantes musculares não despolarizantes (por ex.: pancurônio). A sua posologia pode necessitar de aumento e os pacientes devem ser monitorizados rigorosamente para recuperação do bloqueio neuromuscular mais rápida do que o esperado.
A carbamazepina, assim como outros fármacos psicoativos, pode reduzir a tolerância ao álcool. Portanto, é aconselhável que o paciente se abstenha de álcool.

O uso concomitante de carbamazepina com anticoagulante oral de ação direta (rivaroxaban, dabigatran, apizaban e edoxaban) pode levar a concentrações plasmáticas reduzidas de anticoagulantes orais de ação direta, o que traz risco de trombose. Portanto, se o uso concomitante for necessário, recomenda-se um acompanhamento próximo dos sinas e sintomas de trombose.

Interferência com testes sorológicos
A carbamazepina pode resultar em concentrações falso positivas de perfenazinas em análises por HPLC, devido à interferência.
A carbamazepina e o metabólito 10,11-epóxido podem resultar em concentrações falso-positivas de antidepressivo tricíclico no método de imunoensaio de fluorescência polarizada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenagem
A carbamazepina suspensão oral deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Aspecto físico: suspensão branca leitosa.
Características organolépticas: odor caramelo.
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 este 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
Método de administração
A suspensão oral deve ser agitada antes do uso conforme Figura 1 abaixo e pode ser tomada durante, após ou entre as refeições.

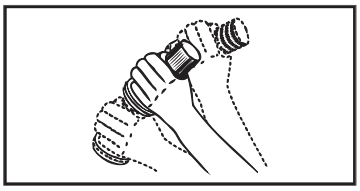


Figura 1.

A suspensão oral (uma medida = 5 mL = 100 mg; meia medida = 2,5 mL = 50 mg) é, particularmente, adequada aos pacientes com dificuldade na deglutição de comprimidos ou que necessitam de ajustes cuidadosos de dose.
Uma vez que determinadas doses de carbamazepina suspensão oral produzirão níveis de pico mais elevados que a mesma dose em comprimidos, é recomendável iniciar o tratamento com doses baixas e aumentá-las lentamente para evitar reações adversas.
Para os pacientes que estejam passando de carbamazepina comprimidos para suspensão oral: deve-se administrar a mesma quantidade em mg/dia, em doses menores e mais frequentes (por ex.: suspensão oral, 3 vezes ao dia, ao invés de comprimidos, 2 vezes ao dia).
É importante tomar o medicamento regularmente. Se o paciente se esquecer de tomar uma dose, deverá tomá-la logo que possível e então, voltar ao esquema habitual. Se já for hora de tomar a próxima dose, deve tomá-la normalmente sem dobrar o número de medidas de suspensão.
A retirada do produto deve ser gradual e de acordo com a orientação médica.
Depois de aberto, manter o medicamento fechado e em lugar seguro.

Dosagem e administração
- Epilepsia
Quando possível, carbamazepina deve ser prescrito em monoterapia.
O tratamento deve ser iniciado com uma posologia diária baixa, e aumentada gradualmente até que se obtenha um efeito ótimo.
A dose de carbamazepina deve ser ajustada às necessidades individuais do paciente para obter um controle adequado das convulsões.
A determinação dos níveis plasmáticos pode ajudar no estabelecimento da posologia ótima. No tratamento de epilepsia, a dose de carbamazepina geralmente requer concentrações de carbamazepina totais no plasma de cerca de 4 a 12 microgramas / mL (17-50 micromoles/litro) (veja “Advertências e precauções”).
Quando carbamazepina for adicionado a terapias antiepilépticas já existentes, a adição deve ser gradual, enquanto se mantém ou, se necessário, se adapta a posologia do(s) outro(s) antiepiléptico(s) (veja "Interações medicamentosas").

População alvo geral/Adultos
- Dosagem na epilepsia
Inicialmente, 100 a 200 mg, 1 a 2 vezes ao dia; a dose deve ser gradualmente aumentada (geralmente até 400 mg, 2 a 3 vezes ao dia) até que se obtenha uma resposta ótima. Em alguns pacientes, a dose de 1.600 ou mesmo 2.000 mg/dia pode ser apropriada.
- Dosagem na mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares
O intervalo de dose é de 400 a 1.600 mg/dia, sendo que a posologia usual é de 400 a 600 mg/dia, em 2 a 3 doses divididas. Em mania aguda, a posologia deve ser aumentada mais rapidamente, enquanto que para a terapia de manutenção em distúrbios bipolares, são recomendados pequenos aumentos de dose, a fim de garantir tolerabilidade ótima.
- **Dosagem na síndrome de abstinência alcoólica**
A dosagem média é de 200 mg, 3 vezes ao dia. Em casos graves, esta dosagem pode ser elevada durante os primeiros dias (por ex.: 400 mg, 3 vezes ao dia). No início do tratamento de manifestações de abstinência grave, carbamazepina deve ser administrada em combinação com fármacos sedativo-hipnóticos (por ex.: clometiazol, clordiazepóxido). Após o alívio da fase aguda, carbamazepina pode ser continuada em monoterapia.
- **Dosagem na neuralgia do trigêmeo**
A posologia inicial de 200 a 400 mg/dia, deve ser elevada lentamente até a obtenção do alívio da dor (normalmente 200 mg, 3 a 4 vezes ao dia). A dosagem deve, então, ser reduzida gradualmente para o menor nível de manutenção possível. A dose máxima recomendada é de 1200 mg/dia. Quando o alívio da dor for obtido, devem ser feitas gradualmente tentativas para interromper o tratamento, até que outro ataque ocorra.
- Dosagem na neuropatia diabética dolorosa
A dosagem média é de 200 mg, 2 a 4 vezes ao dia.
- Dosagem na diabetes insípida central
A dosagem média para adultos é de 200 mg, 2 a 3 vezes ao dia. Em crianças, a dosagem deve ser reduzida proporcionalmente à idade e ao peso corporal.

Populações especiais
Insuficiência renal / Insuficiência hepática
Não existem dados disponíveis sobre a farmacocinética da carbamazepina em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Pediatria/Crianças e adolescentes
- Dosagem na epilepsia
Para crianças de 4 anos ou menos, é recomendada a dose inicial de 20 a 60 mg/dia, aumentada de 20 a 60 mg a cada dois dias. Para crianças acima de 4 anos, a terapia pode começar com 100 mg/dia, aumentada de 100 mg em intervalos semanais.
Dose de manutenção: 10 a 20 mg/kg de peso corporal ao dia, em doses divididas:

Até 1 ano de idade	100 a 200 mg por dia (= 5 – 10 mL = 1-2 medidas de suspensão oral)
1 a 5 anos de idade	200 a 400 mg por dia (= 10 – 20 mL = 2 x 1-2 medidas de suspensão oral)
6 a 10 anos de idade	400 a 600 mg por dia (= 20 – 30 mL = 2-3 x 2 medidas de suspensão oral)
11 a 15 anos de idade	600 a 1000 mg por dia (= 30 – 50 mL = 3 x 2-3 medidas de suspensão oral). Em caso de administração de 1000 mg, aumente uma medida extra de 5 mL.
>15 anos de idade	800 a 1200 mg por dia (mesma dose de adultos)

Dose máxima recomendada
Até 6 anos de idade: 35 mg/kg/dia
6-15 anos de idade: 1000 mg/dia
>15 anos de idade: 1200 mg/dia
- Dosagem na diabetes insípida central
Em crianças, a dosagem deve ser reduzida proporcionalmente à idade e ao peso corporal. A dosagem média para adultos é de 200 mg, 2 a 3 vezes ao dia.
Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
- Dosagem na neuralgia do trigêmeo
Devido a interações medicamentosas e farmacocinéticas diferentes de medicamentos antiepilépticos, a dose de carbamazepina deve ser selecionada com precaução em pacientes idosos.
Em pacientes idosos, é recomendada a dose inicial de 100 mg duas vezes por dia. A dose inicial de 100 mg duas vezes por dia deve ser lentamente aumentada diariamente até a obtenção do alívio da dor (normalmente de 200 mg 3 a 4 vezes por dia). A dose deve ser gradualmente reduzida para o nível de manutenção mais baixo possível. Dose máxima recomendada é de 1200 mg/dia. Quando o alívio da dor for obtido, devem ser feitas tentativas para interromper o tratamento gradualmente, até que outro ataque ocorra.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Resumo do perfil de segurança
Particularmente no início do tratamento com carbamazepina, se a posologia inicial for elevada demais ou durante o tratamento de pacientes idosos, certos tipos de reações adversas ocorrem muito frequentemente ou frequentemente, como por ex.: reações adversas no SNC (vertigem, cefaleia, ataxia, sonolência, fadiga e diplopia); distúrbios gastrintestinais (náusea e vômito), e reações alérgicas na pele.
As reações adversas relacionadas à dose, geralmente diminuem dentro de poucos dias, espontaneamente, ou após redução transitória da posologia. A ocorrência de reações adversas no SNC pode ser uma manifestação de superdose relativa ou de flutuação significativa dos níveis plasmáticos. Em tais casos, é aconselhável monitorizar os níveis plasmáticos.

Resumo tabulado das reações adversas compiladas a partir de ensaios clínicos e de relatos espontâneos
As reações adversas de ensaios clínicos estão listadas pela classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa a medicamentos é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a <1/10); incomum (≥ 1/1000 a <1/100); rara (≥ 1/10 000 <1/1 000); muito rara (<1/10 000).

Tabela 1 – Reações adversas

Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Muito comum:	leucopenia.
Comum:	trombocitopenia, eosinofilia.
Rara:	leucocitose, linfadenopatia.
Muito rara:	agranulocitose, anemia aplástica, pancitopenia, aplasia de eritrócito pura, anemia, anemia megaloblástica, reticulose e anemia hemolítica.
Distúrbios do sistema imunológico	

Rara:	distúrbio de hipersensibilidade retardada em múltiplos órgãos com febre, erupções de pele, vasculite, linfadenopatia, pseudo linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, teste da função hepática anormal e síndrome do desaparecimento do ducto biliar (destruição e desaparecimento dos ductos biliares intrahepáticos), ocorrendo em várias combinações. Outros órgãos também podem ser afetados (por ex.: pulmões, rins, pâncreas, miocárdio e cólon).
Muito rara:	reação anafilática, angioedema, hipogamaglobulinemia.
Distúrbios endócrinos	
Comum:	edema, retenção de líquido, aumento de peso, hiponatremia e redução de osmolaridade do sangue causada por um efeito semelhante ao do hormônio antidiurético (ADH), conduzindo em casos raros, à intoxicação hídrica acompanhada de letargia, vômito, cefaleia, confusão e distúrbios neurológicos.
Muito rara:	galactorreia e ginecomastia.
Distúrbios de metabolismo e nutrição	
Rara:	Deficiência de folato e diminuição do apetite.
Muito rara:	Porfiria aguda (porfiria aguda intermitente e porfiria variegada), porfiria não aguda (porfiria cutânea tardia)
Distúrbios psiquiátricos	
Rara:	alucinações (visuais ou auditivas), depressão, agressão, agitação, inquietação e estado de confusão.
Muito rara:	ativação de psicose.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	ataxia, vertigem, sonolência.
Comum:	diplopia e cefaleia.
Incomum:	movimentos involuntários anormais (por ex.: tremor, asterixis, distonia, tiques) e nistagmo.
Rara:	discinesia, distúrbios de movimento dos olhos, distúrbios da fala (por ex.: disartria ou pronúncia desarticulada da fala), coreoatetose, neuropatia periférica, parestesia, paresia.
Muito rara:	síndrome neuroléptica maligna, meningite asséptica com mioclonia e eosinofilia periférica, disgeusia.
Distúrbios visuais	
Comum:	distúrbio de acomodação (por ex.: visão borrada)
Muito rara:	opacidade lenticular, conjuntivite, pressão intraocular aumentada.
Distúrbios do ouvido e labirinto	
Muito rara:	distúrbios auditivos, por ex.: zumbido, hiperacusia, hipoacusia e mudança na percepção do espaço.
Distúrbios cardíacos	
Rara:	distúrbios de condução cardíaca.
Muito rara:	arritmia, bloqueio átrio-ventricular com síncope, bradicardia, insuficiência cardíaca congestiva, agravamento da doença coronariana.
Distúrbios vasculares	
Rara:	hipertensão ou hipotensão.
Muito rara:	colapso circulatório, embolismo (por ex.: embolismo pulmonar), tromboflebite.
Distúrbios respiratórios torácicos e mediastínicos	
Muito rara:	hipersensibilidade pulmonar caracterizada, por ex.: por febre, dispneia, pneumonite ou pneumonia.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum:	vômito, náusea.
Comum:	boca seca.
Incomum:	diarréia, constipação.
Rara:	dor abdominal.
Muito rara:	pancreatite, glossite, estomatite.
Distúrbios hepatobiliares	
Rara:	hepatite colestática e parenquimatosa (hepatocelular) ou de tipo mista, síndrome do desaparecimento do ducto biliar, icterícia.
Muito rara:	insuficiência hepática, doença do fígado granulomatosa.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito comum:	urticária que em alguns casos pode ser grave, dermatite alérgica.
Incomum:	dermatite esfoliativa.
Rara:	lupus eritematoso sistêmico, prurido.

Muito rara:	síndrome de *Stevens-Johnson**, necrólise epidérmica tóxica, reação de fotossensibilidade, eritema multiforme, eritema nodoso, distúrbio de pigmentação, púrpura, acne, hiperidrose, alopecia, hirsutismo.
Distúrbios músculo-esqueléticos, tecidos conectivos e ósseos	
Rara:	fraqueza muscular.
Muito rara:	distúrbios do metabolismo ósseo (diminuição do cálcio plasmático e sanguíneo 25-hidroxi-colecalciferol), levando a osteomalacia / osteoporose, artralgia, mialgia, espasmos musculares.
Distúrbios renais e urinários	
Muito rara:	nefrite tubulointersticial, insuficiência renal, disfunção renal (por ex.: albuminúria, hematúria, oligúria e ureia sanguínea aumentada/azotemia elevada), retenção urinária, frequência urinária alterada.
Distúrbios reprodutivos	
Muito rara:	disfunção sexual / disfunção erétil, espermatogênese anormal (com contagem diminuída do esperma e/ou motilidade).
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Rara:	fadiga.
Investigações	
Muito comum:	Aumento da gama-glutamil transferase (devido à indução de enzima hepática), geralmente não é clinicamente relevante.
Comum:	Aumento da fosfatase alcalina do sangue.
Incomum:	Aumento das transaminases.
Muito rara:	Aumento da pressão intraocular, aumento do colesterol no sangue, aumento da lipoproteína de alta densidade, aumento dos triglicérides no sangue. Teste de função da tiroide anormal: diminuição da L-tiroxina (tiroxina livre, tiroxina, triiodotironina) e aumento no sangue do hormônio estimulante da tireóide, geralmente sem manifestações, aumento na prolactina no sangue.

* Em alguns países asiáticos, também reportadas como raras. Veja “Advertências e precauções”.

Reações adversas a medicamentos adicionais a partir de relatos espontâneos (frequência não conhecida)
As seguintes reações adversas são derivadas de experiência pós-comercialização com carbamazepina via relatos de casos espontâneos e literatura. Estas reações são relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, não sendo possível estimar a frequência e, portanto, é classificada como desconhecida. As reações adversas são listadas de acordo com classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 – Reações adversas a partir de relatos espontâneos e literatura (frequência não conhecida)

Infecções e Infestações Reativação da infecção por herpes vírus 6 humano.
Distúrbios hematológicos e do sistema linfático Insuficiência da medula óssea
Lesões, envenenamento e complicações processuais Queda (associada a ataxia induzida pelo tratamento com carbamazepina, tontura, sonolência, hipotensão, estado confusional, sedação) (ver “Advertências e precauções”).
Distúrbios do sistema nervoso Sedação, perda de memória.
Distúrbios gastrointestinais Colite.
Doenças do sistema imune Erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Pustulose Aguda Exantemática Generalizada (AGEP), queratose liquenoide, onicomadese.
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos Fraturas.
Investigações Diminuição da densidade óssea.

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

10. SUPERDOSE

- Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas de superdose geralmente envolvem os sistemas nervoso central, cardiovascular, respiratório e as reações adversas a medicamentos mencionadas em "Reações Adversas".

Sistema nervoso central: depressão do SNC; desorientação, nível reduzido de consciência, sonolência, agitação, alucinação, coma, visão borrada, distúrbio da fala, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia, hiper-reflexia inicial, hipo-reflexia tardia, convulsões, distúrbios psicomotores, mioclonia, hipotermia, midríase.

Sistema respiratório: depressão respiratória, edema pulmonar.

Sistema cardiovascular: taquicardia, hipotensão, às vezes hipertensão, distúrbio de condução com ampliação do complexo QRS, síncope em associação com parada cardíaca.

Sistema gastrintestinal: vômito, esvaziamento gástrico retardado, motilidade intestinal reduzida.

Sistema musculoesquelético: Há relatos de casos de rabdomiólise em associação com a toxicidade de carbamazepina.

Função renal: retenção de urina, oligúria ou anúria; retenção de fluido, intoxicação hídrica causada por efeito semelhante ao ADH da carbamazepina.

Achados laboratoriais: hiponatremia, possibilidade de acidose metabólica, possibilidade de hiperglicemia e aumento de creatinina fosfoquinase muscular.

- Tratamento

Não há antídoto específico.

O tratamento deve ser feito considerando-se inicialmente a condição clínica do paciente: internação. Medida do nível plasmático para confirmação da intoxicação por carbamazepina e determinação do grau da superdose.

Esvaziamento gástrico, lavagem gástrica, com administração de carvão ativado. A demora no esvaziamento do estômago pode ocasionar uma absorção tardia, levando a uma recidiva durante o período de melhora da intoxicação. Devem ser adotadas medidas de suporte em unidade de terapia intensiva, com monitorização cardíaca e correção cuidadosa do equilíbrio eletrolítico.

Recomendações especiais

É recomendada hemoperfusão com carvão. A hemodiálise é a modalidade de tratamento eficaz na gestão da superdose de carbamazepina.

A reincidência e o agravamento da sintomatologia no 2º e 3º dia após a superdose devem ser antecipados em função da absorção retardada.

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

DIZERES LEGAIS:

MS: 1.1343.0203
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: n° 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.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

"Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/02/2021."

Rev.00

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**
08/02/2022	NA – Objeto de pleito desta petição eletrônica	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/06/2021	2412052/21-9	11198 - GENÉRICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	03/11/2021	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão; - Dizeres legais; - Logomarca da empresa.	VPS	Caixa contendo 50 frascos de plástico âmbar x 100 mL

carbonato de lítio

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Comprimido simples

300 mg

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1cdb1946-0948-47ce-afa5-94d89d2fb7bc.pdf

carbonato de lítio
Medicamento Genérico, Lei n° 9.787, de 1999

FORMA FARMACÊUTICA:
Comprimido simples

APRESENTAÇÃO:
300 mg – Cartucho contendo 50 comprimidos simples
300 mg - Caixa contendo 500 comprimidos simples

USO ADULTO • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido simples contém:
carbonato de lítio.....300 mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido
(celulose microcristalina, dióxido de silício, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O carbonato de lítio é indicado no tratamento de episódios maníacos nos transtornos afetivos bipolares; no tratamento de manutenção de indivíduos com transtorno afetivo bipolar, diminuindo a frequência dos episódios maníacos e a intensidade destes quadros; na profilaxia da mania recorrente; prevenção da fase depressiva e tratamento de hiperatividade psicomotora.
Quando dado a um paciente em episódio maníaco, o carbonato de lítio pode normalizar os sintomas num período que varia de 1 a 3 semanas.

No tratamento da depressão, o lítio tem sua indicação nos casos em que os pacientes não obtiveram resposta total, após uso de inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) ou tricíclicos por 4 a 6 semanas, com doses efetivas. Nesses casos a associação com lítio potencializará a terapia em curso.

O carbonato de lítio é indicado como adjunto aos antidepressivos na depressão recorrente grave, como um suplemento para o tratamento antidepressivo na depressão maior aguda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O uso terapêutico dos sais de lítio em psiquiatria data do final dos anos 1940.
Poolsup e cols. publicaram uma metanálise sobre o uso do carbonato de lítio no tratamento dos episódios agudos de mania. 658 pacientes de 12 estudos foram avaliados (tempo de tratamento entre 3 e 4 semanas). A taxa de resposta ao carbonato de lítio foi quase o dobro daquela observada no grupo placebo (1,95; IC95% 1,17-3,23; p<0,05) e também foi superior à clorpromazina (1,96; IC95% 1,02-3,77; p<0,05).

A evidência de eficácia do lítio no tratamento de manutenção pode ser observada em duas metanálises, uma comparativa com placebo (Geddes e cols.) e uma outra que incluiu outros tratamentos estabilizadores do humor (Smith e cols). A metanálise publicada por Geddes e cols. avaliou os efeitos do tratamento no longo-prazo com lítio sobre a incidência de episódios depressivos e maníacos em pacientes com transtorno bipolar. Cinco estudos controlados com placebo foram incluídos na análise, totalizando 770 participantes. Observou-se redução significativa na incidência de todas as recidivas nos pacientes tratados com lítio (risco relativo [RR] = 0,65; intervalo de confiança [IC] 95% = 0,50-0,84; p = 0,001), bem como na incidência de episódios maníacos (RR = 0,62; IC95% = 0,40-0,95, p = 0,03)[1].

A metanálise publicada por Smith e cols. avaliou a eficácia e tolerabilidade do lítio e outros medicamentos no tratamento de manutenção do transtorno bipolar. A revisão incluiu 14 estudos, com um total de 2526 participantes. Observou-se a eficácia do lítio na prevenção de recaída de qualquer tipo de episódio (risco relativo[HR]= 0,68; IC95% = 0,53 - 0,86), principalmente na diminuição do risco de episódio maníaco (risco relativo [HR] = 0,53; IC 95% = 0,35 - 0,79).

Tondo e cols. publicaram um estudo aberto de longo prazo envolvendo 317 pacientes com transtorno bipolar (188 com mania [transtorno bipolar tipo I] e 129 com hipomania [transtorno bipolar tipo II]). Os pacientes haviam sido acompanhados sem tratamento por um tempo médio de 8,38 anos, e depois foram tratados com lítio por um tempo médio de 6,35 anos. Com o tratamento, o número de episódios depressivos e maníacos caiu significativamente (2,1 vezes menos episódios depressivos por ano e 3,3 vezes menos episódios maníacos por ano, durante o tratamento com lítio em comparação com o período pré-tratamento). A frequência de internações por episódio psicótico também caiu 87,9% nos pacientes com transtorno bipolar I e 98,1% nos pacientes com transtorno bipolar II[2].

A eficácia do lítio como tratamento adjuvante, para potencialização do efeito de antidepressivos, tanto tricíclicos como inibidores de recaptação de serotonina está descrita em metanálise de 10 estudos que utilizaram o lítio como agente de potencialização (269 participantes). O lítio foi superior ao placebo na potencialização do efeito antidepressivo (OR = 3,11; IC95% 1,80 - 5,37), além de possivelmente acelerar a resposta ao tratamento antidepressivo.

Sackeim e cols. compararam os efeitos da terapia com nortriptilina com a associação de nortriptilina com carbonato de lítio em dose baixa na prevenção de recorrência de depressão após eletroconvulsoterapia (ECT). 290 pacientes com depressão unipolar maior foram submetidos a ECT, e destes, 159 apresentaram remissão e foram randomizados para receber placebo, nortriptilina ou nortriptilina associada a carbonato de lítio, num delineamento duplo-cego. A dose inicial de lítio era de 600 mg ao dia, ajustada para atingir litemia entre 0,5 e 0,9 mEq/L. Após 24 semanas de acompanhamento, a taxa de recidiva da depressão no grupo placebo foi de 84% [IC95% 70-99%], no grupo nortriptilina foi de 60% [IC95% 41-79%] e no grupo nortriptilina + lítio foi de 39% [IC95% 19-59%]. A

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1cdb1946-0948-47ce-afa5-94d89d2fb7bc.pdf Página 1527 de 7280

análise estatística mostrou diferença significativa do placebo somente para o grupo nortriptilina + lítio (P = 0,004), com uma tendência de melhora no grupo que usou somente a nortriptilina (P = 0,07)[4].

1. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Psychiatry 2004; 161(2):217-222.
2. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium Maintenance Treatment of Depression and Mania in Bipolar I and Bipolar II Disorders. Am J Psychiatry 1998; 155(5):638-645.
3. Poolsup N, Li Wan Po A, de Oliveira IR. Systematic overview of lithium treatment in acute mania. J Clin Pharm Ther 2000; 25(2):139-56.
4. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285(10):1299-307.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Estudos pré-clínicos mostraram que o lítio altera o transporte do sódio nas células nervosas e musculares provocando uma alteração no metabolismo intraneural das catecolaminas, porém o mecanismo específico de ação do lítio no tratamento da mania é desconhecido.
Apesar de o lítio restabelecer o humor nos transtornos bipolares, o paciente tem reações emocionais normais e pode sentir ou não pequenas interferências com a capacidade física e mental.

Farmacocinética
Lítio apresenta absorção rápida e é completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal, quando tomado na forma de sal. A absorção pode ser afetada pela formulação. As concentrações séricas máximas ocorrem entre 0,5 e 3 horas após a ingestão de comprimidos convencionais, cápsulas, ou líquidos, com as formulações de libertação modificada as concentrações de pico podem ocorrer entre 2 e 12 horas após a dose.
O lítio é distribuído por todo o corpo e a distribuição completa ocorre dentro de 6 a 10 horas. Maiores concentrações ocorrem nos ossos, glândula tireoide e porções do cérebro quando comparadas aos níveis séricos.
Lítio é principalmente excretado através da urina; apenas uma pequena quantidade pode ser detectada nas fezes, saliva e suor. O lítio não está ligado às proteínas plasmáticas.
O lítio atravessa a placenta e é distribuído para o leite materno. A meia-vida de eliminação em pacientes com função renal normal é cerca de 12 a 24 horas, mas aumenta com a diminuição da função renal; meia-vida de até 36 horas tem sido relatada em pacientes idosos e meia-vida de 40 a 50 horas tem sido relatada na insuficiência renal.
Há uma variação interindividual ampla nas concentrações séricas obtidas após uma dada dose, e também naquela necessária para o efeito terapêutico. Concentrações também podem variar consideravelmente de acordo com o regime de dosagem (quer administrada em doses diárias únicas ou divididas), função renal, o regime alimentar do paciente, o estado de saúde do paciente, o tempo em que a amostra de sangue é colhida, e outros medicamentos, tais como sais de sódio ou diuréticos, bem como pela formulação e a biodisponibilidade. Além disso, há apenas uma estreita margem entre o agente terapêutico e a concentração sérica tóxica de lítio. Portanto, não só é a titulação individual de dosagem essencial para assegurar concentrações apropriadas constantes para o paciente de lítio, mas as condições sob as quais as amostras de sangue são tomadas para a monitorização devem ser cuidadosamente controladas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado em caso de:
• hipersensibilidade ao carbonato de lítio e/ ou demais componentes da formulação.
• Não deve ser usado durante a gravidez e período de aleitamento.
• Não deve ser administrado em pacientes portadores de doenças renais e cardiovasculares, em indivíduos debilitados ou desidratados, em quadros de depleção de sódio, em indivíduos com uso de diuréticos, pois o risco de intoxicação se eleva nestes pacientes. Porém se, a critério médico o risco for menor do que os benefícios do seu uso, o carbonato de lítio deve ser administrado com muita precaução, incluindo dosagens séricas frequentes e ajuste de doses abaixo dos habituais. Em alguns casos indica-se a hospitalização do paciente.

Categoria de risco na gravidez: categoria D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Condutas Gerais e Específicas:
Testes laboratoriais são necessários antes de se iniciar a litioterapia, para certificar-se de um uso seguro e determinar os sistemas funcionais basais do organismo. Os tipos e quantidade de testes dependem da condição clínica do paciente. A toxicidade do lítio está relacionada com os seus níveis séricos e ocorre próximo às doses terapêuticas; assim, a dosagem dos níveis séricos é recomendável. A avaliação da função renal é essencial porque o lítio é eliminado pela urina e adicionalmente pode provocar alterações na função renal. A avaliação da função tireoidiana é importante uma vez que o hiper ou hipotireoidismo pode causar sintomas que se assemelham à mania ou à depressão e também porque o lítio pode causar anormalidades de funcionamento da tireoide.

Efeitos renais: A terapia crônica com o lítio pode determinar a diminuição da capacidade de concentração renal, acarretando *diabetes insipidus* nefrogênico, com poliúria e polidipsia. Estes pacientes devem ser monitorados com cuidado para evitar a desidratação e os riscos da intoxicação pelo lítio. Esta condição geralmente é revertida com a retirada do lítio.
Alterações na morfologia dos glomérulos, fibrose intersticial e atrofia dos néfrons são observadas durante a terapia crônica com o lítio. Estas alterações também são observadas em indivíduos bipolares que nunca foram expostos ao tratamento com o lítio. A relação entre função renal, alterações morfológicas e a associação destas com a litioterapia não está bem estabelecida. O que se sabe é que o carbonato de lítio, quando em doses terapêuticas, não está associado a doenças renais terminais.
O carbonato de lítio é excretado quase que exclusivamente através da urina com insignificante eliminação pelas fezes. A excreção renal do lítio é proporcional à sua concentração plasmática. A meia vida de eliminação do lítio é de aproximadamente 24 horas. O carbonato de lítio diminui a reabsorção de sódio nos

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1cdb1946-0948-47ce-afa5-94d89d2fb7bc.pdf Página 1528 de 7280

túbulos renais podendo levar à depleção do sódio. Portanto, é essencial que o paciente mantenha uma dieta normal, incluindo a ingestão de sal e adequada ingestão líquida (2-3 L/dia) pelo menos durante o período de estabilização do tratamento. A depleção do cloreto de sódio em uma dieta baixa em sal aumenta a toxicidade do lítio. Diminuição da tolerância ao lítio pode ser ocasionada por quadros infecciosos com temperatura elevada, sudorese prolongada ou diarreia e, caso ocorram, deve-se aumentar a ingestão de líquidos e sal. Uma interrupção temporária da litioterapia pode ser necessária.

Doenças da tireoide:
Doenças na tireoide prévias não necessariamente constituem uma contraindicação ao uso do lítio; em casos de hipotireoidismo, monitoração cuidadosa da função tireoidiana durante as fases de estabilização e de manutenção da litioterapia, permitem a correção das alterações tireoidianas, quando ocorrerem. Se o hipotireoidismo ocorrer durante a fase de estabilização ou de manutenção, hormônios tireoideanos suplementares podem ser utilizados.
O lítio não provoca ou leva à dependência.

Síndrome de Brugada
Existem relatos de uma possível associação entre o tratamento com lítio e a Síndrome de Brugada. Síndrome de Brugada é um distúrbio caracterizado por alteração eletrocardiográfica e risco de morte súbita. Lítio geralmente deve ser evitado em pacientes portadores ou com suspeita de Síndrome de Brugada. A avaliação clínica cardiológica é recomendada em pacientes que apresentam fatores de risco, como, por exemplo, síncope, histórico familiar de Síndrome de Brugada ou de morte de súbita inexplicada antes de 45 anos de idade, ou relato de síncope ou palpitações após o início do tratamento com lítio.

Populações especiais:
Lítio não deve ser administrado em casos de insuficiência renal grave ou doença cardiovascular, debilitação significativa, desidratação, depleção de sódio, e para os pacientes em uso de diuréticos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), uma vez que o risco de toxicidade do lítio é muito alto nestes pacientes.

Uso durante a gestação
Dados pré-clínicos: Há relatos do lítio ter causado efeitos adversos na fase de nidação embrionária em ratos, viabilidade embrionária em camundongos e no metabolismo *in vitro* dos testículos de ratos e espermatozoides humanos. Estudos em ratos, coelhos e macacos comprovam o efeito teratogênico do lítio.

Outros
O Lítio pode causar amnésia, apatia e psoríase.

Dados clínicos: O lítio pode causar má formação fetal quando administrado a mulheres grávidas. Dados sugerem um aumento no número de anomalias cardíacas, entre outras, ao nascimento, causadas pelo lítio, especialmente a *anomalia de Ebstein*. Se a mulher engravidar durante o tratamento com o lítio, ela deve estar ciente dos potenciais riscos para o feto. A litioterapia deve ser retirada durante o primeiro trimestre de gravidez, se possível, a menos que isso determine um sério dano para a mulher.

Categoria de risco na gravidez: categoria D.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existem outras drogas mais seguras.

Uso durante o aleitamento
Uma vez que o lítio é excretado no leite, também não é aconselhável a amamentação natural.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso em idosos: os pacientes geriátricos geralmente requerem doses mais baixas de lítio e um acompanhamento mais frequente do que os adultos mais jovens porque a taxa de depuração renal e volume de distribuição são reduzidos. O lítio é mais tóxico para o sistema nervoso central (SNC) de pessoas idosas e estas são, possivelmente, mais propensas a desenvolver bócio lítio-induzido e hipotireoidismo clínico. Sede excessiva e poliúria como efeitos colaterais precoces da terapia de lítio podem ser mais frequentes nos idosos.

Uso em crianças: A eficácia e segurança do carbonato de lítio em crianças abaixo de 12 anos não foram estabelecidas e o seu uso não é recomendado.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
À semelhança de outros fármacos utilizados para esta especialidade, o carbonato de lítio pode sofrer interação adversa com outros medicamentos em alguns pacientes.

Haloperidol: A síndrome encefalopática é uma síndrome cerebral caracterizada por cansaço, letargia, febre, tremores, confusão mental, sintomas extrapiramidais, leucocitose, elevação de enzimas séricas seguida de danos cerebrais irreversíveis podem ocorrer em alguns pacientes que utilizam haloperidol em associação com o lítio. Existe uma possível relação causal entre estes eventos e a administração concomitante de lítio e neurolépticos. Estes pacientes devem ser monitorados e evidências de toxicidade neurológica devem levar à interrupção do tratamento assim que esses sinais forem identificados.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1cdb1946-0948-47ce-afa5-94d89d2fb7bc.pdf Página 1529 de 7280

A possibilidade de interações adversas semelhantes é relatada com outros medicamentos neurolépticos.

Carbamazepina: A administração concomitante de carbamazepina e lítio podem aumentar o risco de efeitos neurotóxicos.

Bloqueadores de canal de cálcio: O uso concomitante de bloqueadores canais de cálcio agentes com lítio pode aumentar o risco de neurotoxicidade na forma de ataxia, tremores, náuseas, vômitos, diarreia e / ou zumbido.

Metronidazol: O uso concomitante de metronidazol com lítio pode provocar toxicidade do lítio, devido à depuração renal reduzida. Estes pacientes devem ser monitorados.

Fluoxetina: O uso concomitante de fluoxetina com lítio pode aumentar ou diminuir as concentrações séricas de lítio. Estes pacientes devem ser monitorados.

Bloqueadores neuromusculares: O carbonato de lítio pode prolongar os efeitos de bloqueadores neuromusculares e devem ser administrados cuidadosamente a pacientes em uso de lítio.

Anti-inflamatórios não hormonais: Os níveis de lítio devem ser cuidadosamente monitorizados quando pacientes iniciarem ou interromperem o uso de AINEs. A indometacina e piroxicam podem levar a um aumento significativo dos níveis plasmáticos do lítio. Em alguns casos a toxicidade do lítio pode estar relacionada a este tipo de interação. Existe também evidência de que outros anti-inflamatórios não hormonais, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX2), tenham o mesmo efeito.

Outros: Cuidados devem ser tomados quando da associação do lítio com fenilbutazona, diuréticos como hidroclorotiazida, ou inibidores da ECA, pois a perda de sódio pode diminuir a depuração renal do lítio, aumentando a sua concentração plasmática a níveis tóxicos. Quando houver estas associações, as doses de lítio devem ser diminuídas e seus níveis séricos determinados com maior frequência. A administração do Lítio concomitante à outras drogas de ação serotoninérgica pode levar ao aparecimento da síndrome serotoninérgica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC). Proteger da luz e da umidade.
Aspectos físicos: blíster de alumínio plástico âmbar contendo 10 comprimidos.
Características organolépticas: comprimido branco, circular, biconvexo, liso e sem vinco.
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

POSOLOGIA

Mania Aguda: as doses devem ser ajustadas individualmente de acordo com os níveis séricos e resposta clínica. No tratamento agudo da mania recomenda-se litemias entre 0,8 e 1,4 mEq/L. Estes níveis podem ser atingidos com doses de 600 mg (dois comprimidos de 300 mg) a cada 8 horas. A dose única não é recomendada no início do tratamento ou quando são necessárias doses superiores a 1800 mg. Litemias devem ser determinadas 2 vezes por semana na fase aguda do tratamento e até que o quadro clínico do paciente esteja estabilizado.

Fase de Manutenção: para a fase de manutenção os níveis séricos do lítio podem ser reduzidos para uma faixa de 0,6 a 1,2 mEq/L, o que equivale geralmente a doses entre 900 mg e 1.350 mg. Recomenda-se a dose de 300 mg três a quatro vezes por dia (totalizando 900 a 1.200 mg). Em alguns casos deve-se aumentar a dose para 1.350 mg/dia. Neste caso, pode-se administrar 1comprimido de 450 mg a cada 8 horas ou 1 comprimido de 450 mg pela manhã e dois comprimidos de 450 mg à noite

Pacientes sensíveis ao lítio podem exibir sinais de toxicidade em concentrações entre 1,0 e 1,5 mEq/L. Pacientes idosos geralmente respondem bem a doses mais baixas e podem apresentar toxicidade em doses geralmente bem toleradas por outros pacientes.
As amostras de sangue devem ser colhidas de 8 a 12 horas após a última tomada e antes da seguinte.

Potencializador de Antidepressivos em Episódio Depressivo Unipolar: as doses devem ser ajustadas individualmente de acordo com os níveis séricos e resposta clínica. Recomenda-se litemias entre 0,5 a 1,0 mEq/L, o que equivale a doses aproximadas de 600-900 mg de carbonato de lítio (em duas a três tomadas diárias).

Descontinuidade do carbonato de lítio

Deve-se retirar a medicação lentamente para evitar recaídas (síndrome da retirada). O período de retirada deve ser ao redor de 3 meses e nunca inferior a 1 mês. Diminuir em média 25% da dose por semana.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A ocorrência e a gravidade de reações adversas estão diretamente relacionadas às concentrações séricas de lítio e com a resposta individual do paciente. Geralmente ocorrem com mais frequência e com maior gravidade em concentrações mais elevadas. Níveis séricos acima de 1,5 mEq/L representam maiores riscos de toxicidade, embora pacientes sensíveis possam apresentar estes quadros com litemia inferior a 1,5 mEq/L.
Quadros de intoxicação leve ocorre na faixa de 1,5 a 2,5 mEq/L com sinais de náuseas, tremores finos e diarreia; intoxicação de leve a moderada ocorre na faixa de 2,5 a 3,5 mEq/L, com anorexia, vômito, diarreia, reação distônica, sedação excessiva, ataxia, polidipsia e poliúria; finalmente, intoxicação severa a moderada ocorre na faixa de 3 a 4 mEq/L e pode levar a coma e morte.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1cdb1946-0948-47ce-afa5-94d89d2fb7bc.pdf Página 1530 de 7280

Tremor fino das mãos, poliúria e sede podem ocorrer durante a terapia inicial da fase maníaca aguda e podem persistir durante todo o tratamento. Náuseas e desconforto geral também podem aparecer durante os primeiros dias de administração de lítio. Os efeitos secundários geralmente desaparecem com a continuação do tratamento ou com a redução temporária ou suspensão da dose. Se forem persistentes, a suspensão da terapia com lítio pode ser necessária. Diarreia, vômitos, sonolência, fraqueza muscular e falta de coordenação podem ser os primeiros sinais de intoxicação de lítio, e podem ocorrer em concentrações de lítio abaixo de 2,0 mEq/L. Em concentrações mais elevadas podem ocorrer vertigem, ataxia, visão turva, zumbido, aumento do débito urinário. Concentrações séricas de lítio acima de 3,0 mEq/L podem produzir um quadro clínico complexo, envolvendo múltiplos órgãos e sistemas. Durante a fase aguda de tratamento as concentrações séricas de lítio não devem ultrapassar 2,0 mEq/L.

As principais reações adversas ao tratamento com carbonato de lítio, agrupadas de acordo com a frequência de ocorrência e sistema acometido, são:

Reações comuns (>1/100 e < 1/10)
Musculoesquelético: tremor involuntário dos membros.
Equilíbrio hídrico: polidipsia.
Metabólico: hipotireoidismo; bócio.
Geniturinário: poliúria; incontinência urinária.
Gastrointestinal: diarreia; náusea.

Reações infrequentes (>1/1.000 e < 1/100)
Cardiovascular: palpitações.
Metabólico: ganho de peso.
Pele: acne; "*rash*" cutâneo.
Respiratório: dispneia.
Gastrointestinal: sensação de distensão abdominal.
Sistema nervoso: pré-síncope.
Sangue: leucocitose.

Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000)
Musculoesquelético: dores nos dedos e nos pés, dores nas articulações.
Sistema nervoso: depressão; euforia; fadiga; pseudotumor cerebral (aumento da pressão intracraniana e papiledema); neuropatia periférica.
Cardiovascular: prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.
Pele: alopecia; xerodermia, palidez e frio nas extremidades (semelhante ao fenômeno de Raynaud).
Equilíbrio hídrico: retenção de fluidos.
Outros: rouquidão, gosto metálico, alteração do paladar (disgeusia).

Reações de frequência desconhecida
Amnésia, apatia, psoríase.

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

10. SUPERDOSE
Níveis tóxicos do lítio (1,5 mEq/L) estão próximos a níveis terapêuticos (0,6-1,2 mEq/L). Os pacientes e seus familiares devem estar atentos a sintomas precoces de intoxicação, interrompendo o uso da droga e informando o médico imediatamente. (ver efeitos colaterais).
Não há antídoto específico para o lítio. Sintomas precoces de intoxicação podem ser tratados com a interrupção do tratamento e sua reintrodução 24 a 48 horas depois com diminuição da dose.
Nos casos mais graves, o tratamento tem como objetivo depurar o organismo do íon, como lavagem gástrica, correção do balanço hidroeletrolítico e regulação da função renal. Ureia, manitol e aminofilina aumentam a excreção do lítio. A diálise é provavelmente o meio mais eficaz de remover-se o íon do organismo e deverá ser levado em conta no caso de superdosagem. A hemodiálise pode ser realizada em pacientes graves. Profilaxia de quadros infecciosos, medidas de suporte e suporte ventilatório são essenciais.

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

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.1343.0167
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: n° 10.042

Registrado e produzido por:
HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Rod BR 262 - Km 12,3, Borges /Sabará - MG
CEP: 34.735-010
CNPJ: 19.570.720/0001-10

Ou

Produzido por:
HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1cdb1946-0948-47ce-afa5-94d89d2fb7bc.pdf Página 1531 de 7280

Montes Claros – MG

SAC 0800 031 1133

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 13/11/2023.

Rev.06



https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1cdb1946-0948-47ce-afa5-94d89d2fb7bc.pdf

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**
22/10/2013	0893980/13-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento de Referência.	VPS	300mg- cartucho contendo 50 comprimidos.
29/10/2013	0907160/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Correção da embalagem primária de incolor para âmbar conforme dossiês de produção e estudos de estabilidade encaminhados na solicitação do Registro de Medicamento Genérico.	VPS	300mg- cartucho contendo 50 comprimidos.
28/03/2016	1419436/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme Bula Padrão disponibilizada pela ANVISA em 24/06/2014.	VPS	300mg- cartucho contendo 50 comprimidos.
16/10/2020	3590976/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme Bula Padrão; - Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	300mg: - cartucho contendo 50 comprimidos - caixa contendo 500 comprimidos simples
08/02/2021	0512387/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas	VPS	300mg: - cartucho contendo 50 comprimidos - caixa contendo 500 comprimidos simples

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1cdb1946-0948-47ce-afa5-94d89d2fb7bc.pdf

14/10/2024	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; - Adequação do texto de bula à RDC nº 768/2022 e instruções normativas relacionadas.	VP	300mg: - caixa contendo 500 comprimidos simples

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1cdb1946-0948-47ce-afa5-94d89d2fb7bc.pdf

Cloridrato de ciprofloxacino

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

500 mg

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/0b4d65e8-99b1-4d6e-a25d-7dd24ca8eb0d.pdf

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
cloridrato de ciprofloxacino
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 500 mg em embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
cloridrato de ciprofloxacino monoidratado..... 582 mg*
*equivalente a 500 mg de ciprofloxacino
excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido
Excipientes: celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, macrogol e dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Adultos
Infecções complicadas e não complicadas causadas por microrganismos sensíveis ao ciprofloxacino.
- Trato respiratório: cloridrato de ciprofloxacino pode ser considerado como tratamento recomendável em casos de pneumonias causadas por *Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis, Legionella spp.* e *Staphylococci*. Este medicamento não deve ser usado como medicamento de primeira escolha no tratamento de pacientes ambulatoriais com pneumonia causada por *Pneumococcus*.
- Ouvido médio (otite média) e seios paranasais (sinusite), especialmente se a infecção for causada por organismos Gram-negativos, inclusive *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococci*.
- Olhos.
- Rins e/ou trato urinário eferente.
- Órgãos genitais, inclusive anexite, gonorreia e prostatite.
- Cavidade abdominal (por exemplo, infecções bacterianas do trato gastrintestinal ou do trato biliar e peritonite).
- Pele e tecidos moles.
- Ossos e articulações.
- Sepse.
Infecção ou risco iminente de infecção (profilaxia), em pacientes com sistema imunológico comprometido (por exemplo, pacientes em uso de imunossupressores ou pacientes neutropênicos). Descontaminação intestinal seletiva em pacientes sob tratamento com imunossupressores.
Crianças: no tratamento da exacerbação pulmonar aguda de fibrose cística, associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, em pacientes pediátricos de 5 a 17 anos de idade. Os estudos clínicos em crianças foram realizados na indicação acima. Para outras indicações clínicas a experiência é limitada. Não se recomenda, portanto, o uso do ciprofloxacino para outras indicações diferentes da mencionada acima. O tratamento deve ser iniciado somente após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios, pela possibilidade de reações adversas nas articulações e nos tecidos adjacentes.
Antraz por inalação (após exposição) em adultos e crianças: para reduzir a incidência ou progressão da doença após exposição ao *Bacillus anthracis* aerossolizado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os resultados das experiências clínicas realizadas e documentadas demonstraram que os microrganismos causadores das infecções foram erradicados em 81,9% dos casos[1]. Clinicamente, quase 94,2% dos pacientes apresentaram melhora acentuada ou recuperação completa[1].
Os resultados das pesquisas clínicas confirmam a excelente atividade *in vitro* do cloridrato de ciprofloxacino. Os microrganismos mais comuns foram *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa*[1]. Os percentuais de erradicação para os patógenos Gram-negativos, tais como a *E. coli* (95%), *Proteus sp* (97 - 100%), *Salmonella sp* (100%), *Haemophilus influenzae* (95%) e também para os organismos Gram-positivos,

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/0b4d65e8-99b1-4d6e-a25d-7dd24ca8eb0d.pdf Página 1536 de 7280

Streptococcus pneumoniae (> 80%) e *Staphylococcus sp* (> 80%) em particular, juntamente com os resultados favoráveis contra *Pseudomonas aeruginosa* (74%), alcançados com tratamento via oral, demonstram o amplo espectro de atividade do cloridrato de ciprofloxacino[1,16].

Os índices de cura ou melhora das condições clínicas encontrados nas diferentes infecções foram os seguintes:

Trato respiratório inferior e superior ..... >85%[2,3]
Trato urinário não complicadas ..... >90%[4]
Trato urinário complicadas ..... 97 - 100% [5]
Pele e tecidos moles ..... 90%[1,6]
Ossos e articulações ..... 75%[7,8]
Gastrintestinais ..... 100%[9,10]
Bacteremia/septicemia ..... 94%[11]
Ginecológicas ..... 92%[12]
Otite maligna externa ..... 90%[13,15]
Prostatite crônica ..... 84 - 91%[14]

Referências Bibliográficas

1.Schacht P, Arcieri G, Branolte J, et al. *Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin.* Infection 1988; 16 (Suppl.1): 29-44.
2. Moller M. *Ciprofloxacin therapy in outpatients with lower respiratory tract infections.* International Journal of Clinical Practice 1990; 6 (Suppl. 1): 72-76.
3. Piccirillo JF, Parnes SM. *Ciprofloxacin for the treatment of chronic ear disease.* Laryngoscope 99 1990; 510-513.
4. Abbas AMA, Chandra V, Dongaonkar PP, et al. *Ciprofloxacin versus amoxycillin/clavulanic acid in the treatment of urinary tract infections on general practice*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1989; 24: 235-239.
5. Fass RJ. *Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1987; 31: 148-150.
6. Campoli-Richards DM, Monk JP, Price A, et al. *Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use*. Drugs 1988; 35: 373-447.
7. Norrby SR. *Ciprofloxacin in the treatment of acute and chronic osteomyelitis: a review*. Scandinavian Journal of Infection Diseases 1989; 60 (Suppl.): 74-78.
8. Trexler Hessen M, Levison ME. *Ciprofloxacin for the treatment of osteomyelitis: a review*. Journal of Foot Surgery 1989; 28: 100-105.
9. Pithie AD, Wood MJ. *Treatment of typhoid fever and infections diarrhea with ciprofloxacin,* Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1990; 26 (Suppl. F): 47-53.
10. Stanley PJ, Flegg PJ, Mandai BK, et al. *Open study of ciprofloxacin in enteric fev*er. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1989; 23: 789-791.
11. Bouza E, Díaz-López MD, Bernaldo de Quirós JCL, et al. *The Spanish Group for the Study of Ciprofloxacin. Ciprofloxacin in patients with bacteremic infection.* American Journal of Medicine 1989; 87 (Suppl. 5A): 228-331.
12. Fischbach F, Deckardt R, Graeff H, et al. *Comparison of ciprofloxacin metronidazole versus cefoxitin/doxycycline in the treatment of pelvic inflammatory disease.* Proceedings of the 3rd International Symposium on New Quinolones, Vancouver, 12-14 Jul, 1990, European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, pp. 11-13, 1990.
13. Levenson MJ, Parisier SC, Dolitsky J, et al. *Ciprofloxacin: drug of choice in the treatment of malignant external otitis (MEO).* Laryngoscope 1991; 101: 821-824.
14. Langemeyer TNM, et al. *Treatment of chronic bacterial prostatitis with ciprofloxacin.* Phamaceutisch Weekblad Scientific 1987; 9 (Suppl.): 78-81.
15. Gehanno P. *Ciprofloxacin in the treatment of malignant external otitis*. Chemotherapy 1994; 40 (Suppl. 1): 35-40.
16. Gelfand S. M., M.D., Simmons P. B., M.D., Craft B. R., R.N., Grogan J.T., M.T.- A.S.C.P. et al. *Brief Report: Clinical Study of Intravenous and Oral Ciprofloxacin in Complicated Bacterial Infections.* The American Journal of Medicine 1989; 87 (suppl. 5A): 235-237.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: o ciprofloxacino é um agente antibacteriano fluoroquinolônico sintético, de amplo espectro (código ATC: J01MA02).
Mecanismo de ação: o ciprofloxacino tem atividade *in vitro* contra uma ampla gama de microrganismos gram-negativos e gram-positivos. A ação bactericida do ciprofloxacino resulta da inibição da topoisomerase bacteriana do tipo II (DNA girase) e topoisomerase IV, necessárias para a replicação, transcrição, reparo e recombinação do DNA bacteriano. **Mecanismo de resistência:** a resistência *in vitro* ao ciprofloxacino é frequente por mutação das topoisomerases bacterianas e se desenvolve lentamente em várias etapas. A resistência ao ciprofloxacino devida a mutações espontâneas ocorre com uma frequência entre $<10^{-9}$ e 10^{-6}. A resistência cruzada entre as fluoroquinolonas aparece, quando a resistência surge por mutação. As mutações únicas podem reduzir a sensibilidade, em lugar de produzir resistência clínica, mas as mutações múltiplas, em geral levam à resistência clínica ao ciprofloxacino e à resistência cruzada entre as quinolonas. A impermeabilidade bacteriana

e/ou expressão das bombas de efluxo podem afetar a sensibilidade ao ciprofloxacino. Está relatada resistência mediada por plasmídeos e codificada por gene qnr. Os mecanismos de resistência que inativam as penicilinas, as cefalosporinas, os aminoglicosídeos, os macrolídeos e as tetraciclinas podem não interferir na atividade antibacteriana do ciprofloxacino e não se conhece nenhuma resistência cruzada entre o ciprofloxacino e outros grupos antimicrobianos. Os microrganismos resistentes a esses medicamentos podem ser sensíveis ao ciprofloxacino. A concentração bactericida mínima (CBM) geralmente não excede a concentração inibitória mínima (CIM) em mais que o dobro.
Sensibilidade *in vitro* ao ciprofloxacino: a prevalência da resistência adquirida pode variar segundo a região geográfica e o tempo para determinadas espécies, e é desejável dispor de informação local de resistência, principalmente quando se tratar de infecções graves. Quando necessário, deve-se solicitar o conselho de um especialista se a prevalência local da resistência é tal que seja questionada a utilidade do preparado, pelo menos frente a determinados tipos de infecção. O ciprofloxacino tem mostrado atividade *in vitro* contra cepas sensíveis dos seguintes microrganismos:
Microrganismos gram-positivos aeróbios: *Bacillus anthracis, Enterococcus faecalis* (muitas cepas são somente moderadamente sensíveis), *Staphylococcus aureus* (isolados sensíveis à meticilina), *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae.* **Microrganismos gram-negativos aeróbios:** *Burkholderia cepacia, Klebsiella pneumoniae, Providencia spp., Campylobacter spp., Klebsiella oxytoca, Pseudomonas aeruginosa, Citrobacter freudii, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas fluorescens, Enterobacter aerogenes, Morganella morganii, Serratia marcescens, Enterobacter cloacae, Neisseria gonorrhoeae, Shigella spp., Escherichia coli, Proteus mirabilis, Haemophillus influenzae e Proteus vulgaris.* Os seguintes microrganismos mostram um grau variável de sensibilidade ao ciprofloxacino*: Burkholderia cepacia, Campylobacter spp., Enterococcus faecalis, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens e Serratia marcescens.* Os seguintes microrganismos são considerados intrinsecamente resistentes ao ciprofloxacino: *Staphylococcus aureus* (resistente à meticilina) e *Stenotrophomonas maltophilia*.
O ciprofloxacino mostra atividade contra *Bacillus anthracis* tanto *in vitro*, como quando se medem os valores séricos como marcador sucedâneo. **Inalação de antraz - informação adicional:** as concentrações séricas de ciprofloxacino atingidas em humanos servem como um indicativo razoavelmente adequado para prever o benefício clínico e fornecem a base para esta indicação. Em adultos e crianças tratados por via oral e endovenosa, as concentrações de ciprofloxacino atingem ou superam as concentrações séricas médias de ciprofloxacino que proporcionam melhora estatisticamente significativa de sobrevida de macacos Rhesus no modelo de inalação de antraz (vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Foi realizado um estudo controlado com placebo em macacos Rhesus expostos a uma dose média inalada de 11 DL_{50} (~5,5 x 10^5) esporos (faixa de 5-30 DL_{50}) de *Bacillus anthracis*. A concentração inibitória mínima (CIM) de ciprofloxacino para a cepa de antraz usada no estudo foi 0,08 mcg/mL. As concentrações séricas médias de ciprofloxacino alcançadas no $T_{máx}$ esperado (1 hora após a dose) por via oral (até alcançar o estado de equilíbrio), variaram de 0,98 a 1,69 mcg/mL. As concentrações mínimas médias no estado de equilíbrio, 12 horas após a dose, variaram de 0,12 a 0,19 mcg/mL. A mortalidade ao antraz nos animais que receberam um regime de 30 dias de ciprofloxacino oral, iniciando 24 horas após a exposição, foi significativamente menor (1/9) que no grupo placebo (9/10) [p = 0,001]. No único animal tratado que não resistiu ao antraz, o óbito ocorreu após o período de 30 dias de administração do medicamento.
Farmacocinética: a farmacocinética do ciprofloxacino foi avaliada em diferentes populações humanas. A concentração sérica máxima média no estado de equilíbrio obtida em humanos adultos tratados com 500 mg por via oral de 12 em 12 horas é de 2,97 mcg/mL, sendo de 4,56 mcg/mL após administração intravenosa de 400 mg de 12 em 12 horas. A concentração sérica mínima média no estado de equilíbrio em ambos os esquemas é 0,2 mcg/mL. Em um estudo de 10 pacientes pediátricos de 6 a 16 anos, a concentração plasmática máxima média alcançada foi de 8,3 mcg/mL e a concentração mínima variou de 0,09 a 0,26 mcg/mL após administração de duas infusões intravenosas de 10mg/kg, por 30 minutos, com intervalo de 12 horas. Após a segunda infusão intravenosa, os pacientes passaram a receber 15 mg/kg por via oral de 12 em 12 horas, tendo-se atingido a concentração máxima média de 3,6 mcg/mL após a primeira dose oral. Os dados de segurança de longo prazo com administração de ciprofloxacino a pacientes pediátricos, incluindo os efeitos na cartilagem, são limitados (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). **Absorção:** após a administração oral de doses únicas de 250 mg, 500 mg e 750 mg de comprimidos revestidos deste medicamento, o ciprofloxacino é absorvido rápida e amplamente principalmente através do intestino delgado, atingindo as concentrações séricas máximas 1 a 2 horas depois. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 70 – 80%. As concentrações séricas máximas ($C_{máx}$) e as áreas totais sob as curvas das concentrações séricas em relação ao tempo (AUC) aumentaram proporcionalmente às doses. **Distribuição:** a ligação proteica do ciprofloxacino é baixa (20 – 30%) e a substância presente no plasma encontra-se amplamente sob a forma não ionizada. O ciprofloxacino pode difundir-se livremente para o espaço extravascular. O grande volume de distribuição no estado de equilíbrio, de 2-3 L/Kg de peso corpóreo, mostra que o ciprofloxacino penetra nos tecidos e atinge concentrações que claramente excedem os valores séricos correspondentes. **Metabolismo:** foram relatadas pequenas concentrações de 4 metabólitos, identificados como desetilenociprofloxacino (M1), sulfociprofloxacino (M2), oxociprofloxacino (M3) e formilciprofloxacino (M4). M1 a M3 apresentam atividade antibacteriana *in vitro* comparável ou inferior à do ácido nalidíxico. O M4, o menor em quantidade, apresenta atividade antimicrobiana *in vitro* quase equivalente à do norfloxacino. **Eliminação:** o ciprofloxacino é amplamente excretado sob forma inalterada pelos rins e, em menor extensão, por via extrarrenal. **Crianças:** em um estudo com crianças, a $C_{máx}$ e a AUC não foram dependentes da idade. Nenhum aumento notável de $C_{máx}$ e AUC foi observado com doses múltiplas (10 mg/Kg/3 x dia). Em 10 crianças menores de 1 ano com septicemia grave, a $C_{máx}$ foi de 6,1 mg/L (faixa de 4,6 – 8,3 mg/L) após infusão intravenosa de 10 mg/Kg durante 1 hora; e 7,2 mg/L (faixa 4,7 –11,8 mg/L) em crianças de 1 a 5 anos. Os valores da AUC foram de 17,4 mg•h/L (faixa 11,8 – 32,0 mg•h/L) e de 16,5 mg•h/L (faixa 11,0 – 23,8 mg•h/L) nas respectivas faixas etárias. Esses valores estão dentro da faixa relatada para adultos tratados com

doses terapêuticas. Com base na análise farmacocinética da população pediátrica com infecções diversas, a meia-vida média esperada em crianças é de aproximadamente 4 a 5 horas.

Dados pré-clínicos de segurança

Toxicidade aguda: a toxicidade aguda do ciprofloxacino após a administração oral pode ser classificada como muito baixa. Dependendo da espécie, a DL_{50} após infusão intravenosa é 125-290 mg/Kg.

Toxicidade crônica: Estudos de tolerabilidade crônica acima de 6 meses: Administração oral: doses até e iguais a 500 mg/Kg e 30 mg/Kg foram toleradas sem danos por ratos e macacos, respectivamente. Em alguns macacos no grupo de dose máxima (90 mg/Kg) foram observadas alterações nos túbulos renais distais. **Administração parenteral:** no grupo de macacos tratados com dose mais alta (20 mg/kg) foram detectadas concentrações de ureia e creatinina levemente elevadas e alterações nos túbulos renais distais. **Carcinogenicidade:** nos estudos de carcinogenicidade em camundongos (21 meses) e ratos (24 meses) tratados com doses de até aproximadamente 1000 mg/Kg de peso corporal/dia em camundongos e 125 mg/Kg de peso corporal/dia em ratos (aumentada para 250 mg/Kg de peso corporal/dia após 22 semanas), não se evidenciou potencial carcinogênico de qualquer das doses avaliadas. **Toxicologia da reprodução: estudos de fertilidade em ratas:** o ciprofloxacino não modificou a fertilidade, o desenvolvimento intrauterino e pós-natal das crias, nem a fertilidade da geração F1. **Estudos de embriotoxicidade:** não se observou indício de qualquer embriotoxicidade ou teratogenicidade do ciprofloxacino. **Desenvolvimento perinatal e pós-natal em ratas:** não se detectaram efeitos no desenvolvimento perinatal ou pós-natal dos animais. A pesquisa histológica ao fim do período de criação não revelou nenhum sinal de dano articular nas crias. **Mutagenicidade:** foram realizados oito estudos sobre mutagenicidade *in vitro* com o ciprofloxacino. Embora dois dos oito ensaios *in vitro* [ensaio de mutação de células de linfoma de camundongos e o ensaio de reparo de DNA de hepatócitos de rato em cultivo primário (UDS)] tenham apresentado resultados positivos, todos os sistemas de testes *in vivo* que cobriam todos os aspectos relevantes resultaram negativos. **Estudos de tolerabilidade articular:** assim como outros inibidores da girase, o ciprofloxacino causa danos nas grandes articulações que suportam peso em animais imaturos. O grau da lesão articular varia de acordo com a idade, espécie e dose; a lesão pode ser reduzida eliminando-se a carga articular. Os estudos com animais adultos (rato, cão) não evidenciaram lesões nas cartilagens. Em um estudo com cães jovens beagle, o ciprofloxacino em altas doses (1,3 a 3,5 vezes a dose terapêutica), causou lesões articulares após duas semanas de tratamento, que ainda estavam presentes após 5 meses. Com doses terapêuticas não se observaram esses efeitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao ciprofloxacino, a outro derivado quinolônico ou a qualquer componente da fórmula (vide **COMPOSIÇÃO**).
A administração concomitante de ciprofloxacino e tizanidina (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções graves e/ou infecções por bactérias anaeróbias ou Gram-positivas: para o tratamento de infecções graves, infecções por *Staphylococcus* e infecções envolvendo bactérias anaeróbias, este medicamento deve ser utilizado em associação a um antibiótico apropriado. **Infecções por *Streptococcus pneumoniae***: cloridrato de ciprofloxacino não é recomendado para o tratamento de infecções pneumocócicas devido à eficácia limitada contra *Streptococcus pneumoniae*. **Infecções do trato genital:** as infecções do trato genital podem ser causadas por isolados de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes à fluoroquinolonas. Em infecções do trato genital que tem ou podem ter causa ligada à *Neisseria gonorrhoeae*, é muito importante obter informações locais sobre a prevalência de resistência ao ciprofloxacino e confirmar a sensibilidade por meio de exames laboratoriais. **Distúrbios cardíacos:** cloridrato de ciprofloxacino está associado a casos de prolongamento do intervalo QT (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). As mulheres podem ser mais sensíveis aos medicamentos que prolonguem o QTc, uma vez que tendem a ter intervalo QTc basal mais longo em comparação aos homens. Pacientes idosos também podem ser mais sensíveis aos efeitos associados ao medicamento sobre o intervalo QT. Deve-se ter cautela ao utilizar o ciprofloxacino concomitantemente com medicamentos que podem resultar em prolongamento do intervalo de QT (por exemplo, antiarrítmicos de classe III ou IA, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**) ou em pacientes com fatores de risco para prolongamento QT ou "*torsade de pointes*" (por exemplo, síndrome congênita de QT longo, desequilíbrio eletrolítico não corrigido assim como hipocalemia ou hipomagnesemia e doenças cardíacas como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio ou bradicardia). **Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita). Hipersensibilidade:** em alguns casos podem ocorrer reações alérgicas e de hipersensibilidade após uma única dose (vide **REAÇÕES ADVERSAS**), devendo o paciente informar ao médico imediatamente. Em casos muito raros reações anafiláticas/anafilactoides podem progredir para um estado de choque, com risco para a vida, em alguns casos após a primeira administração (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Em tais circunstâncias, a administração deste medicamento deve ser interrompida e instituir-se tratamento médico adequado (por exemplo, tratamento para choque).

Sistema gastrintestinal: se ocorrer diarreia grave e persistente durante ou após o tratamento, deve-se consultar um médico, já que esse sintoma pode ocultar uma doença intestinal grave (colite pseudomembranosa, com risco para a vida com possível evolução fatal), que exige tratamento adequado imediato (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Nesses casos, o ciprofloxacino deve ser descontinuado e deve ser iniciado o tratamento terapêutico apropriado (por exemplo, vancomicina por via oral, na dose de 250 mg, quatro vezes por dia). Medicamentos que inibem o peristaltismo são contraindicados nesta situação. **Sistema hepatobiliar:** casos de necrose hepática e insuficiência hepática com

risco para a vida têm sido relatados com cloridrato de ciprofloxacino. No caso de qualquer sinal ou sintoma de doença hepática (como anorexia, icterícia, urina escura, prurido ou abdômen inchado) o tratamento deverá ser descontinuado (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Pode ocorrer um aumento temporário das transaminases, de fosfatase alcalina ou icterícia colestática, especialmente em pacientes com doença hepática precedente que forem tratados com este medicamento (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). **Miastenia grave:** cloridrato de ciprofloxacino deve ser utilizado com cuidado em pacientes com miastenia grave, uma vez que os sintomas podem ser exacerbados. **Tendinite e ruptura de tendão:** Podem ocorrer tendinite e ruptura do tendão (predominantemente do tendão de Aquiles), com cloridrato de ciprofloxacino, algumas vezes bilateral, inclusive nas primeiras 48 horas de tratamento. Foram relatados casos até vários meses após o término do tratamento (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). O risco de tendinopatia pode estar aumentado em pacientes idosos, durante atividade física intensa, em pacientes tratados concomitantemente com corticosteroides, em pacientes com insuficiência renal e pacientes com transplante de órgãos sólidos. Ao primeiro sinal de tendinite (por exemplo, edema doloroso, inflamação), a extremidade afetada deve ser colocada em repouso, qualquer exercício físico inapropriado deve ser evitado, um médico deve ser consultado e o tratamento com o antibiótico deve ser suspenso. Cloridrato de ciprofloxacino deve ser usado com cuidado em pacientes com antecedentes de distúrbios de tendão relacionados com tratamento fluoroquinolônico. **Convulsões:** cloridrato de ciprofloxacino, como outras fluoroquinolonas, é conhecido por desencadear convulsões ou diminuir o limiar convulsivo. Em pacientes com epilepsia ou com distúrbios preexistentes do sistema nervoso central (SNC) (por exemplo, limiar convulsivo reduzido, antecedentes de convulsão, redução do fluxo sanguíneo cerebral, lesão cerebral ou acidente vascular cerebral), cloridrato de ciprofloxacino deve ser administrado somente se os benefícios do tratamento forem superiores aos possíveis riscos, uma vez que esses pacientes estão sob risco em razão de eventuais efeitos indesejáveis sobre o SNC. Casos de estados epilépticos têm sido relatados (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Se ocorrerem convulsões, este medicamento deve ser descontinuado. **Reações psiquiátricas:** podem ocorrer reações psiquiátricas já após a primeira administração de fluoroquinolonas, incluindo cloridrato de ciprofloxacino. Em casos raros, depressão ou reações psicóticas podem evoluir para ideias/pensamentos suicidas e comportamento autodestrutivo, tais como tentativa de suicídio ou suicídio (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Caso o paciente desenvolva essas reações, este medicamento deve ser descontinuado e medidas apropriadas devem ser instituídas. **Neuropatia periférica:** Têm sido relatados casos de polineuropatia sensorial ou sensório-motora, resultando em parestesias, hipoestesias, disestesias ou fraqueza em pacientes recebendo fluoroquinolonas, incluindo cloridrato de ciprofloxacino. Pacientes em tratamento com cloridrato de ciprofloxacino devem ser orientados a informar seu médico antes de continuar o tratamento se desenvolverem sintomas de neuropatia, tais como dor, queimação, formigamento, dormência ou fraqueza (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). **Pele e anexos:** O ciprofloxacino pode induzir reações de fotossensibilidade na pele. Portanto, pacientes que utilizam cloridrato de ciprofloxacino devem evitar a exposição direta e excessiva ao sol ou à luz ultravioleta. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer fotossensibilização (por exemplo, reações tipo queimadura solar) (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). **Citocromo P450:** O ciprofloxacino é conhecido como inibidor moderado da isoenzima 1A2 do CYP450. Deve-se ter cuidado quando outros medicamentos metabolizados pela mesma via enzimática (por exemplo, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetina, ropinirol, clozapina, olanzapina, agomelatina) são administrados concomitantemente. Pode-se observar aumento das concentrações plasmáticas associado a efeitos indesejáveis específicos da droga em razão da inibição da sua depuração metabólica pelo ciprofloxacino (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). **Disglicemia:** assim como ocorre com todas as fluoroquinolonas, foram relatados distúrbios na glicose sanguínea, incluindo hipoglicemia e hiperglicemia, com o uso de cloridrato de ciprofloxacino. Em pacientes tratados com cloridrato de ciprofloxacino, ocorreu disglicemia principalmente em pacientes idosos com diabetes recebendo tratamento concomitante com um hipoglicemiante oral (por exemplo, sulfonilureia) ou com insulina. Em pacientes diabéticos, é recomendado monitoramento cuidadoso da glicose sanguínea (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Os pacientes devem ser orientados a procurar um oftalmologista imediatamente em caso de alterações na visão ou algum sintoma ocular. Estudos epidemiológicos relatam um aumento do risco de aneurisma e dissecção da aorta após a ingestão de fluoroquinolonas, particularmente na população idosa. Portanto, as fluoroquinolonas devem ser usadas apenas após avaliação cuidadosa do benefício-risco e após consideração de outras opções terapêuticas em pacientes com história familiar positiva de aneurisma, ou em pacientes diagnosticados com aneurisma aórtico pré-existente e/ou dissecção aórtica, ou na presença de outros fatores de risco ou condições predisponentes para aneurisma e dissecção da aorta (por exemplo, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arterite de Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behçet, hipertensão, aterosclerose conhecida). Em caso de dor súbita abdominal, no peito ou nas costas, os pacientes devem ser aconselhados a consultar imediatamente um médico. **Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas:** as fluoroquinolonas, incluindo o ciprofloxacino, podem afetar a habilidade do paciente para dirigir veículos ou operar máquinas devido a reações do SNC (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Tal fato ocorre principalmente com a ingestão concomitante de álcool. **Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas. Gravidez:** Os dados disponíveis do uso de ciprofloxacino em mulheres grávidas não indicam malformação nem toxicidade fetal/neonatal. Estudos em animais não indicaram toxicidade reprodutiva. Baseado em estudos em animais não se pode excluir que o medicamento possa causar danos à cartilagem articular no organismo fetal imaturo (vide **Dados Pré-Clínicos de Segurança** no item **Características Farmacológicas**), portanto, o uso de cloridrato de ciprofloxacino não é recomendado durante a gravidez. Estudos feitos com animais não evidenciaram quaisquer efeitos teratogênicos (malformações) (vide **Dados Pré-Clínicos de Segurança** no item **Características Farmacológicas**).

Categoria de risco na gravidez: C

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

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/0b4d65e8-99b1-4d6e-a25d-7dd24ca8eb0d.pdf Página 1540 de 7280

Lactação: O ciprofloxacino é excretado no leite materno. Devido ao potencial risco de dano articular, o uso de cloridrato de ciprofloxacino não é recomendado durante a amamentação (vide **Dados Pré-Clínicos de Segurança** no item **Características Farmacológicas**). **Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**
Idosos: vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR. Uso em crianças e adolescentes:** como outras drogas de sua classe, o ciprofloxacino demonstrou ser causa de artropatia em articulações que suportam peso em animais imaturos (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). A análise dos dados de segurança disponíveis a respeito do uso do ciprofloxacino em pacientes com menos de 18 anos de idade, em sua maioria com fibrose cística, não revelou qualquer evidência de danos a cartilagens ou articulações relacionados ao uso do produto. Não foi estudado o uso de ciprofloxacino em outras indicações que não o tratamento da exacerbação pulmonar aguda da fibrose cística associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (5 – 17 anos) e o tratamento de inalação de antraz (após exposição). A experiência clínica em outras indicações é limitada.
Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT: cloridrato de ciprofloxacino, como outras fluoroquinolonas, deve ser utilizado com cautela em pacientes que estejam recebendo medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
Formação de quelatos: a administração concomitante deste medicamento e medicamentos contendo cátions polivalentes, suplementos minerais (por exemplo, cálcio, magnésio, alumínio, ferro), polímeros ligantes de fosfato (por exemplo, sevelâmer, carbonato de lantânio), sucralfato ou antiácidos e medicamentos altamente tamponados (por exemplo, comprimidos de didanosina) contendo magnésio, alumínio, ou cálcio, reduz a absorção do ciprofloxacino. Portanto, este medicamento deve ser administrado de 1 a 2 horas antes ou pelo menos 4 horas após essas preparações. Essa restrição não se aplica aos antiácidos da categoria dos bloqueadores do receptor H_2. **Alimentos e produtos lácteos:** a administração concomitante deste medicamento e laticínios ou bebidas enriquecidas com minerais (por exemplo, leite, iogurte, suco de laranja enriquecido com cálcio) deve ser evitada porque a absorção do ciprofloxacino pode ser reduzida. Contudo, o cálcio da dieta, proveniente da alimentação normal, não afeta significativamente a absorção. **Probenecida:** a probenecida interfere na secreção renal do ciprofloxacino. A administração concomitante de medicamentos contendo probenecida e cloridrato de ciprofloxacino aumenta a concentração sérica de ciprofloxacino. **Metoclopramida:** a metoclopramida acelera a absorção de ciprofloxacino, reduzindo o tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas. Não se observou efeito sobre a biodisponibilidade do ciprofloxacino. **Omeprazol:** a administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo omeprazol reduz ligeiramente a $C_{máx}$ e a AUC do ciprofloxacino. **Tizanidina:** em um estudo clínico com voluntários sadios houve um aumento nas concentrações séricas de tizanidina (aumento da $C_{máx}$: 7 vezes, variação: 4 a 21 vezes; aumento da AUC: 10 vezes, variação: 6 a 24 vezes) quando administrada concomitantemente com ciprofloxacino. Houve potencialização do efeito hipotensivo e sedativo relacionada ao aumento das concentrações séricas (vide **Citocromo P450** em **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).** Medicamentos contendo tizanidina não devem ser administrados com este medicamento (vide **CONTRAINDICAÇÕES**). **Teofilina:** a administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo teofilina pode produzir aumento indesejável das concentrações séricas de teofilina. Isto pode causar efeitos indesejáveis induzidos pela teofilina. Em casos muito raros, esses efeitos indesejáveis podem pôr a vida em risco ou ser fatais. Quando o uso da associação for inevitável, as concentrações séricas da teofilina deverão ser cuidadosamente monitoradas e sua dose reduzida convenientemente (vide **Citocromo P450** em **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). **Outros derivados de xantina:** foi relatado que a administração concomitante de ciprofloxacino e medicamentos contendo cafeína ou pentoxifilina (oxpentifilina) elevou a concentração sérica destes derivados de xantina. **Fenitoína:** nível sérico alterado (diminuído ou aumentado) de fenitoína foi observado em pacientes recebendo ciprofloxacino e fenitoína concomitantemente. É recomendado o monitoramento da terapia com fenitoína, incluindo medições de concentração sérica de fenitoína, durante e imediatamente após a coadministração de cloridrato de ciprofloxacino e fenitoína, para evitar a perda do controle das convulsões associadas aos níveis diminuídos de fenitoína e para evitar reações adversas relacionadas à superdose de fenitoína quando ciprofloxacino é descontinuado em pacientes que estejam recebendo ambos. **Metotrexato:** a administração concomitante de cloridrato de ciprofloxacino pode inibir o transporte tubular renal do metotrexato, podendo potencialmente aumentar os níveis plasmáticos deste, o que pode aumentar o risco de reações tóxicas associadas ao metotrexato. Portanto, deve-se monitorar cuidadosamente pacientes tratados com metotrexato, se for indicada terapia simultânea com cloridrato de ciprofloxacino. **Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs):** estudos realizados com animais demonstraram que a associação de doses altas de fluoroquinolonas (inibidores da girase) e de certos anti-inflamatórios não-esteroides (exceto o ácido acetilsalicílico) pode provocar convulsões. **Ciclosporina:** a administração simultânea de ciprofloxacino e medicamentos contendo ciclosporina aumentou transitoriamente a concentração de creatinina sérica. Portanto, é necessário controlar frequentemente (duas vezes por semana) a concentração de creatinina sérica nesses pacientes. **Antagonistas da vitamina K:** a administração simultânea deste medicamento com antagonistas da vitamina K pode aumentar seus efeitos anticoagulantes. O risco pode variar conforme a infecção subjacente, idade e condição geral do paciente de modo que a contribuição do ciprofloxacino para elevar a RNI (razão normalizada internacional) torna-se difícil de ser avaliada. A RNI deve ser frequentemente monitorada durante e logo após a coadministração de cloridrato de ciprofloxacino com

antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina, acenocumarol, femprocumona ou fluindiona). **Duloxetina:** estudos clínicos demonstraram que a administração concomitante de duloxetina com fortes inibidores da isoenzima 1A2 do CYP450, tais como a fluvoxamina, pode aumentar a AUC e Cmáx da duloxetina. Embora nenhum dado clínico esteja disponível sobre uma possível interação com ciprofloxacino, efeito similar pode ser esperado da administração concomitante (vide **Citocromo P450** no item **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). **Ropinirol:** em um estudo clínico mostrou-se que o uso concomitante de ciprofloxacino e ropinirol, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do CYP450, aumentou a Cmáx e a AUC de ropinirol em 60% e 84%, respectivamente. É recomendado monitorar adequadamente os efeitos indesejáveis e realizar o ajuste de dose de ropinirol durante e logo após a coadministração com cloridrato de ciprofloxacino (vide **Citocromo P450** no item **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). **Lidocaína:** comprovou-se em indivíduos sadios que o uso concomitante de medicamentos contendo lidocaína com ciprofloxacino, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do CYP450, reduz a depuração da lidocaína administrada por via intravenosa em cerca de 22%. O tratamento com lidocaína foi bem tolerado, contudo pode ocorrer uma interação com o ciprofloxacino se administrado concomitantemente, acompanhado de efeitos secundários. **Clozapina:** a concentração sérica da clozapina e da N-desmetilclozapina aumentou em 29% e 31%, respectivamente, após administração simultânea de ciprofloxacino 250 mg com clozapina durante 7 dias. Recomenda-se realizar monitoramento clínico e ajuste de dose de clozapina apropriadamente durante e logo após a coadministração com cloridrato de ciprofloxacino (vide **Citocromo P450** no item **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Sildenafila:** após administração oral de 50 mg de sildenafila concomitantemente com 500 mg de ciprofloxacino, a $C_{máx}$ e AUC de sildenafila foram aumentadas aproximadamente duas vezes em indivíduos sadios. Portanto, deve-se ter cautela ao prescrever o uso concomitante de cloridrato de ciprofloxacino e sildenafila, considerando os riscos e benefícios. **Agomelatina:** foi demonstrado em estudos clínicos que a fluvoxamina, potente inibidor da isoenzima 1A2 do CYP450, inibe acentuadamente o metabolismo da agomelatina resultando em aumento de 60 vezes da exposição à agomelatina. Apesar de não haver dados clínicos disponíveis para uma possível interação com ciprofloxacino, um inibidor moderado da isoenzima 1A2 do CYP450, efeitos similares podem ser esperados com a administração concomitante (vide **Citocromo P450** no item **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Zolpidem:** a coadministração do ciprofloxacino pode aumentar os níveis sanguíneos de zolpidem. O uso concomitante não é recomendado. **Interações com exames:** a potência do ciprofloxacino *in vitro* pode interferir no teste de cultura de *Mycobacterium tuberculosis* pela supressão do crescimento micobacteriano, causando resultado falso negativo em espécimes de pacientes que estejam fazendo uso de cloridrato de ciprofloxacino.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Este medicamento apresenta-se na forma de um comprimido revestido, oblongo, branco a amarelado, não sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar: para uso oral: os comprimidos devem ser ingeridos inteiros, com um pouco de líquido, independentemente das refeições. Quando ingeridos com o estômago vazio, a substância ativa é absorvida mais rapidamente. Os comprimidos não devem ser administrados com produtos lácteos ou bebidas enriquecidas com minerais (por exemplo, leite, iogurte, suco de laranja enriquecido com cálcio) (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)**. No entanto, o cálcio contido na dieta alimentar não afeta significativamente a absorção de ciprofloxacino. Se pela gravidade de sua doença ou por qualquer outro motivo o paciente não estiver apto a ingerir comprimidos (por exemplo, pacientes sob nutrição enteral), recomenda-se iniciar a terapia com ciprofloxacino injetável. Após a administração intravenosa, pode-se dar continuidade ao tratamento por via oral (terapia sequencial).

Duração do tratamento: a duração do tratamento depende da gravidade da doença e do curso clínico e bacteriológico. É essencial manter-se o tratamento durante pelo menos 3 dias após o desaparecimento da febre e dos sintomas clínicos. Duração média do tratamento em **adultos**: 1 dia nos casos de gonorreia aguda não complicada e cistite, até 7 dias nos casos de infecção renal, do trato urinário e cavidade abdominal, durante todo o período neutropênico em pacientes com defesas orgânicas debilitadas, máximo de 2 meses nos casos de osteomielite, 7 a 14 dias em todas as outras infecções. Nas infecções estreptocócicas, o tratamento deve durar pelo menos 10 dias, pelo risco de complicações posteriores. As infecções causadas por *Chlamydia spp.* também devem ser tratadas durante um período mínimo de 10 dias. Antraz (após exposição) em adultos e crianças: a duração total do tratamento para exposição ao antraz por inalação (após exposição) com ciprofloxacino é de 60 dias.

Crianças e Adolescentes: nos casos de exacerbação pulmonar aguda de fibrose cística, associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, em pacientes pediátricos com idade entre 5 e 17 anos, a duração do tratamento deve ser de 10 a 14 dias.

Posologia: salvo prescrição médica contrária, recomendam-se as seguintes doses:

Adultos: dose diária recomendada de ciprofloxacino oral em adultos

Infecções do trato respiratório (dependendo da gravidade e do microrganismo): 2 x 250 mg a 500 mg.

Infecções do trato urinário
- Aguda, não complicada: 1 a 2 x 250 mg.
- Cistite em mulheres (antes da menopausa): dose única de 250 mg.
- Complicada: 2 x 250 mg a 500 mg.

Diarreia: 1 a 2 x 500 mg.
Gonorreia
- extragenital: dose única de 250 mg
- aguda, não complicada: dose única de 250 mg

Outras infecções (vide **INDICAÇÕES):** 2 x 500 mg.
Infecções graves, com risco para a vida: principalmente quando causadas por *Pseudomonas, Staphylococcus* ou *Streptococcus.*
- Pneumonia estreptocócica: 2 x 750 mg.
- Infecções recorrentes em fibrose cística: 2 x 750 mg.
- Infecções ósseas e das articulações: 2 x 750 mg.
- Septicemia: 2 x 750 mg.
- Peritonite: 2 x 750 mg.

Crianças e Adolescentes: fibrose cística: dados clínicos e farmacocinéticos dão suporte ao uso de ciprofloxacino em pacientes pediátricos com fibrose cística (idade entre 5 e 17 anos) e com exacerbação pulmonar aguda associada à infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, na dose oral de 20 mg de ciprofloxacino/kg de peso corporal, duas vezes por dia (dose máxima diária de 1.500 mg de ciprofloxacino).
Antraz por inalação (após exposição) em Adultos e Crianças
Adultos: administração oral, 500 mg de ciprofloxacino, duas vezes por dia.
Crianças: administração oral, 15 mg de ciprofloxacino/Kg de peso corporal, duas vezes por dia. Não se deve exceder o teto máximo de 500 mg por dose (dose diária máxima: 1000 mg). A administração do medicamento deve começar o mais rapidamente possível após suspeita ou confirmação de exposição.
Dose esquecida: Em caso de esquecimento da tomada de uma dose, esta deve ser tomada assim que o paciente se lembrar. Não se deve tomar duas doses para compensar a dose esquecida.
Informações adicionais para populações especiais
Idosos: os pacientes idosos devem receber doses tão reduzidas quanto possíveis, dependendo da gravidade da doença e da depuração de creatinina (vide **Pacientes com insuficiência renal ou hepática**).
Posologia na insuficiência renal ou hepática
Adultos
Pacientes com insuficiência renal: para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 60 mL/min/1,73 m^2 (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL a dose máxima diária de cloridrato de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 1000 mg/dia. Para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m^2 (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL a dose máxima diária deste medicamento por via oral deverá ser de 500 mg/dia.
Pacientes com insuficiência renal em hemodiálise: para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 60 mL/min/1,73 m^2 (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL a dose máxima diária de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 1.000 mg. Para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m^2 (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL a dose máxima diária de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 500 mg, nos dias de diálise, após o procedimento.
Pacientes com insuficiência renal em diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC): a dose diária máxima de ciprofloxacino deve ser de 500 mg (1 comprimido revestido de 500 mg ou 2 comprimidos revestidos de 250mg).
Pacientes com insuficiência hepática: não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.
Pacientes com insuficiência renal e hepática: para pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 60 mL/min/1,73 m^2 (insuficiência renal moderada) ou concentração de creatinina sérica entre 1,4 e 1,9 mg/100 mL a dose máxima diária de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 1000 mg. Para pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m^2 (insuficiência renal grave) ou concentração de creatinina sérica igual ou superior a 2,0 mg/100 mL a dose máxima diária de ciprofloxacino por via oral deverá ser de 500 mg.
Crianças: doses em crianças com função renal e/ou hepática alteradas não foram estudadas.
Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança: as reações adversas relatadas com base em todos os estudos clínicos com ciprofloxacino (oral e parenteral) classificadas por categoria de frequência segundo CIOMS III estão listadas abaixo (total n = 51.621). **Lista de reações adversas:** as frequências das reações adversas relatadas com este medicamento estão resumidas abaixo. Dentro dos grupos de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Frequências são definidas como: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a <1/100), rara (≥ 1/10.000 a <1/1.000), muito rara (≤ 1/10.000). As reações adversas identificadas apenas durante a observação pós-comercialização e, para as quais a frequência não pode ser estimada, estão listadas como "Frequência desconhecida". **Infecções e infestações -** Reações incomuns: superinfecções micóticas. Reações raras: colite associada a antibiótico (muito raramente com possível evolução fatal). **Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático -** Reações incomuns: eosinofilia. Reações raras: leucopenia, anemia, neutropenia, leucocitose, trombocitopenia e plaquetose. Reações muito raras: anemia hemolítica, agranulocitose, pancitopenia (com risco para a vida) e depressão da medula óssea (com risco para a vida). **Distúrbios do sistema imunológico -** Reações raras: reação alérgica e edema alérgico/angioedema. Reações muito raras: reação anafilática, choque anafilático (com risco para a vida) e reações similares à doença do soro. **Distúrbios metabólicos e nutricionais -** Reações incomuns: apetite e ingestão de alimentos diminuídos. Reações Raras: hiperglicemia e hipoglicemia. **Distúrbios psiquiátricos -**Reações incomuns: hiperatividade psicomotora/agitação. Reações raras: confusão e desorientação, reação de ansiedade, sonhos anormais, depressão (potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo como ideias/pensamentos suicidas, tentativa de suicídio ou suicídio) e alucinações. Reações muito raras: reações psicóticas (potencialmente culminando em comportamento autodestrutivo como ideias/pensamentos suicidas, tentativa de suicídio ou suicídio).
Distúrbios do sistema nervoso - Reações incomuns: cefaleia, tontura, distúrbios do sono e alterações do paladar. Reações raras: parestesia e disestesia, hipoestesia, tremores, convulsões (incluindo estado epilético) e vertigem. Reações muito raras: enxaqueca, transtornos da coordenação, alterações do olfato, hiperestesia e hipertensão intracraniana (pseudotumor cerebral). Frequência desconhecida: neuropatia periférica e polineuropatia. **Distúrbios visuais -** Reações raras: distúrbios visuais. Reações muito raras: distorção visual das cores.
Distúrbios da audição e labirinto - Reações raras: zumbido e perda da audição. Reações muito raras: alteração da audição.
Distúrbios cardíacos - Reações raras: taquicardia. Frequência desconhecida: prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular, "torsades de pointes"*. **Distúrbios vasculares -** Reações raras: vasodilatação, hipotensão e síncope. Reações muito raras: vasculite. **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais -** Reações raras: dispneia (incluindo condições asmáticas). **Distúrbios gastrintestinais -** Reações comuns: náusea e diarreia. Reações incomuns: vômito, dores gastrintestinais e abdominais, dispepsia e flatulência. Reações muito raras: pancreatite. **Distúrbios hepatobiliares -** Reações incomuns: aumento das transaminases e aumento da bilirrubina. Reações raras: disfunção hepática, icterícia e hepatite (não infecciosa). Reações muito raras: necrose hepática (muito raramente progredindo para insuficiência hepática com risco para a vida). **Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos -** Reações incomuns: *rash* cutâneo, prurido e urticária. Reações raras: reações de fotossensibilidade e vesículas. Reações muito raras: petéquias, eritema multiforme, eritema nodoso, Síndrome de Stevens-Johnson (potencialmente com risco para a vida) e necrólise epidérmica tóxica (potencialmente com risco para a vida). Frequência desconhecida: pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA). **Distúrbios ósseos e do tecido conectivo e musculoesquelético -** Reações incomuns: artralgia. Reações raras: mialgia, artrite, aumento do tônus muscular e cãibras. Reações muito raras: fraqueza muscular, tendinite, ruptura de tendão (predominantemente do tendão de Aquiles) e exacerbação dos sintomas de miastenia grave. **Distúrbios renais e urinários -** Reações incomuns: disfunção renal. Reações raras: insuficiência renal, hematúria, cristalúria e nefrite túbulo-intersticial.
Distúrbios gerais - Reações incomuns: dor inespecífica, mal estar geral e febre. Reações raras: edema e sudorese (hiperidrose). Reações muito raras: alteração da marcha.
Investigações - Reações incomuns: aumento da fosfatase alcalina no sangue. Reações raras: nível anormal de protrombina e aumento da amilase. Frequência desconhecidas**:** aumento da razão normalizada internacional (RNI) (em pacientes tratados com antagonistas de vitamina K).
*Estas reações foram relatadas durante o período de observação pós-comercialização e foram observadas predominantemente entre pacientes com mais fatores de risco para prolongamento do intervalo QT (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Em casos isolados, algumas reações adversas medicamentosas graves podem ser de longa duração (> 30 dias) e incapacitantes, tais como: tendinite, ruptura de tendão, distúrbios musculoesqueléticos e outras reações que afetam o sistema nervoso, incluindo distúrbios psiquiátricos e dos sentidos.
As seguintes reações adversas tiveram categoria de frequência mais elevada nos subgrupos de pacientes recebendo tratamento intravenoso ou sequencial (intravenoso para oral):
Comum: vômito, aumento transitório das transaminases, *rash* cutâneo. Incomum: trombocitopenia, plaquetose, confusão e desorientação, alucinações, parestesia, disestesia, convulsão, vertigem, distúrbios visuais, perda de audição, taquicardia, vasodilatação, hipotensão, alteração hepática transitória, icterícia, insuficiência renal, edema. Rara: pancitopenia, depressão da medula óssea, choque anafilático, reações psicóticas, enxaqueca, distúrbios do olfato, alteração da audição, vasculite, pancreatite, necrose hepática, petéquias, ruptura de tendão.
O termo MedDRA mais apropriado foi usado para descrever certas reações e seus sintomas e condições relatadas. A representação dos termos de reações adversas está baseada na versão MedDRA 14.0 (exceto para superinfecções micóticas e dor inespecífica).
Crianças - A incidência de artropatia (artralgia, artrite), mencionada acima, refere-se a dados coletados em estudos com adultos. Em crianças, artropatia é relatada frequentemente (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/0b4d65e8-99b1-4d6e-a25d-7dd24ca8eb0d.pdf Página 1544 de 7280

10. SUPERDOSE

Em casos de superdose oral aguda, tem-se reportado ocorrência de toxicidade renal reversível. Além das medidas habituais de emergência, recomenda-se monitorar a função renal, incluindo pH urinário e acidez, se necessário, para prevenir cristalúria. Os pacientes devem ser mantidos bem hidratados. Antiácidos contendo cálcio ou magnésio podem reduzir a absorção de ciprofloxacino na superdose. Apenas uma pequena quantidade do ciprofloxacino (menos de 10%) é eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2568.0150

Registrado e fabricado por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br
www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/10/2022.

RECICLÁVEL

Anexo B
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. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III - DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
19/12/2022	5068199/22-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/0b4d65e8-99b1-4d6e-a25d-7dd24ca8eb0d.pdf

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	750 comprimidos revestidos.
14/09/2022	4691196/22-6	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto e Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
08/10/2021	3974378/21-9	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto e Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
14/07/2021	2737533/21-0	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto e Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
09/04/2021	1357386/21-1	10452 –	-	-	-	-	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	Embalagem com

		GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto e Bula – RDC 60/12					9. REAÇÕES ADVERSAS		6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
04/02/2020	0353071/20-0	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto e Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
24/06/2019	0551138/19-1	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto e Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
29/11/2017	2246262/17-7	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2016	2291961/16-9	16/09/2016	10520 – GENÉRICO – Notificação de descontinuação definitiva de fabricação ou importação	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.
23/11/2016	2519956/16-1	10452 – GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.

29/09/2014	0810853/14-6	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VPS	Embalagem com 6, 14, 30, 70, 84, 140, 280, 300 ou 750 comprimidos revestidos.

clonazepam

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução oral

2,5 mg/mL

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/687a43ed-d61f-4ed3-a108-8a19bfe71352.pdf

clonazepam

Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
clonazepam

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução oral

APRESENTAÇÃO:
2,5 mg/mL - Caixa com 200 frascos gotejadores de 20 mL
2,5 mg/mL – Cartucho com 01 frasco gotejador de 20 mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO ORAL

COMPOSIÇÃO
Cada 1 mL (25 gotas) da solução oral contém:
clonazepam.....2,5 mg
Veículo q.s.p.....1 mL
(sacarina sódica, aroma de pêssego, ácido acético glacial, propilenoglicol)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Uso adulto e pediátrico

Distúrbio epiléptico

O clonazepam está indicado isoladamente ou como adjuvante no tratamento das crises epilépticas mioclônicas, acinéticas, ausências típicas (pequeno mal), ausências atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut). O clonazepam está indicado como medicação de segunda linha em espasmos infantis (Síndrome de West).
Em crises epilépticas clônicas (grande mal), parciais simples, parciais complexas e tônico-clônico generalizadas secundárias, clonazepam está indicado como tratamento de terceira linha.

Adulto

Transtornos de ansiedade

- Como ansiolítico em geral.
- Distúrbio do pânico com ou sem agorafobia.
- Fobia social.

Transtornos do humor

- Transtorno afetivo bipolar: tratamento da mania.
- Depressão maior: como adjuvante de antidepressivos (depressão ansiosa e na fase inicial de tratamento).

Emprego em síndromes psicóticas

- Tratamento da acatisia.

Tratamento da síndrome das pernas inquietas

Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio: como náuseas, vômitos, pré-síncopes ou síncopes, quedas, zumbidos, hipoacusia, hipersensibilidade a sons, hiperacusia, plenitude aural, distúrbio da atenção auditiva, diplacusia.

Tratamento da síndrome da boca ardente

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Distúrbio epiléptico

O clonazepam é eficaz no tratamento de crises epilépticas do tipo ausência em pacientes refratários à terapia convencional.
É também efetivo no controle da epilepsia precipitada por estímulo sensorial, como a epilepsia fotomioclônica ou epilepsia de "leitura".[1, 2]
Crises parciais complexas e focais respondem melhor ao clonazepam, em comparação a outros fármacos.
Embora clonazepam seja tão eficaz quanto diazepam no tratamento de *status epilepticus*, seu uso é limitado, por causa do efeito depressor no sistema cardiorrespiratório.
Estudos demonstraram que a terapêutica com clonazepam permite a redução ou interrupção de outro anticonvulsivante já em uso.[3, 4, 5]

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/687a43ed-d61f-4ed3-a108-8a19bfe71352.pdf Página 1551 de 7280

O clonazepam não é efetivo no tratamento de mioclonia pós-anóxica, porém é eficaz na epilepsia mioclônica e no controle de movimentos mioclônicos com disartria.[6, 7]

Em crianças, clonazepam é eficaz no tratamento de convulsões motoras menores e crises tipo "pequeno mal" refratárias nas doses de 0,05 a 0,3 mg/kg/dia, divididas em doses, reduzindo as crises em até 70% dos pacientes.[8, 9]

Transtornos de ansiedade

A terapêutica com clonazepam é eficaz para o tratamento de transtorno do pânico a curto prazo com ou sem agorafobia[10]. O uso de clonazepam por mais de nove semanas não foi avaliado. A eficácia em crianças abaixo de 18 anos não foi estabelecida.[11]

O tratamento da fobia com o uso de clonazepam é eficaz.[12]

Transtornos do humor

Estudos demonstraram que o uso de clonazepam reduz os sintomas de mania em pacientes em surto.[13]

A terapêutica com clonazepam na dose de 1,5 a 6 mg/dia foi eficaz no tratamento da depressão em 81% dos casos, com início do efeito ocorrendo a partir da primeira semana de tratamento.[14] Quando adicionado à fluoxetina, o uso de clonazepam na dose de 0,5 a 1 mg, ao deitar-se, mostrou-se superior ao uso de fluoxetina como monoterapia. Esse efeito foi observado nas primeiras semanas de tratamento.[15]

Emprego em síndromes psicóticas

A eficácia de clonazepam no tratamento de acatisia tem sido demonstrada em relato de casos.[16]

Tratamento da síndrome das pernas inquietas

O uso de clonazepam na dose de 0,5 a 2 mg, ao deitar-se, mostrou-se efetivo na síndrome das pernas inquietas, reduzindo de modo significativo os movimentos das pernas, melhorando assim o padrão de sono analisado por polissonografia.[17]

Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio

O clonazepam é efetivo no tratamento de vertigem e distúrbios de equilíbrio.[18]

Tratamento da síndrome da boca ardente

O uso de clonazepam no tratamento da síndrome da boca ardente de etiologia desconhecida resultou em melhora dos sintomas em 70% dos pacientes.[19]

Referências bibliográficas:

1) Watson P: clonazepam therapy in reading epilepsy. *Neurology* 1983; 33:117.

2) Lope ES & Tanarro FJH: clonazepam therapy in a case of primary reading epilepsy. *Arch Neurol* 1982; 39:455.

3) Hall JH & Marshall PC: clonazepam therapy in reading epilepsy. *Neurology* 1980; 30:550.

4) Rail LR: Treatment of self-induced photic epilepsy. *Proc Aust Assoc Neurol* 1973; 9:121.

5) Bladin P: The use of clonazepam and anticonvulsan - clinical evaluation. *Med J Aust* 1973; 1:683.

6) Fazio C, Manfredi M & Piccinelli A: Treatment of epileptic seizures with clonazepam: a reappraisal. *Arch Neurol* 1975; 32:304 - 307.

7) Birket-Smith E, Lund M, Mikkelsen B *et al*: A controlled trial on RO5-4023 (clonazepam) in the treatment of psychomotor epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1973; 49 (suppl 53):18 - 25.

8) Mikkelsen B & Birket-Smith E: A clinical study of the benzodiazepine RO5 - 4023 (clonazepam) in the treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1973; 49 (suppl 53): 91 - 96.

9) Lehtovaara R: A clinical trial with clonazepam (RO5-4023). *Acta Neurol Scand* 1973; 49 (suppl 53):77.

10) Moroz G & Rosenbaum JF: Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 604 - 612.

11) Kutcher SP & MacKenzie S: Successful clonazepam treatment of adolescents with panic disorder (letter). *J Clin Psychophar-macol* 1988; 8:299 - 301.

12) Connor KM, Davidson JRT, Potts NLS *et al*: Discontinuation of clonazepam in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:373 - 378.

13) Chouinard G, Young SN & Annable L: Antimanic effect of clonazepam. *Biologic Psychiatry* 1983; 4:451 - 466.

14) Kishimoto A, Kamata K, Sugihara T *et al*: Treatment of depression with clonazepam. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77: 81 - 86.

15) Smith WT, Londborg PD, Glaudin V *et al*: Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1339 - 1345.

16) Lima AR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J, Barnes TR. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1): CD001950. Review.

17) Peled R & Lavie P: Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1679 - 1681.

18) Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF, Ganança CF, Munhoz MSL, ,Garcia da Silva ML, Serafini F. clonazepam in the Pharmacological Treatment of Vertigo and Tinnitus. *Int. Tinn J* 2002,8:50 - 53.

19) Grushka M, Epstein J, Mott A *et al*: An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1998; 86:557 - 561.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/687a43ed-d61f-4ed3-a108-8a19bfe71352.pdf Página 1552 de 7280

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Clonazepam apresenta propriedades farmacológicas comuns aos benzodiazepínicos, que incluem efeitos anticonvulsivantes, sedativos, relaxantes musculares e ansiolíticos. As ações centrais de benzodiazepínicos são mediadas através de uma melhora da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neurotransmissor é aumentada através da modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado no fluxo de íon cloreto pós-sináptico transmembrana. Há também dados em animais que demonstram um efeito de clonazepam sobre a serotonina. Os dados em animais e as pesquisas eletroencefalográficas em humanos mostraram que clonazepam suprime rapidamente muitos tipos de atividade paroxística, incluindo o aparecimento de ondas pontiagudas e descarga de ondas na ausência de convulsões (pequeno mal), ondas lentas pontiagudas, ondas pontiagudas generalizadas, espículas temporais ou de outra localização, bem como espículas e ondas irregulares. As anormalidades generalizadas do eletroencefalograma são suprimidas mais regularmente que as anormalidades focais. De acordo com esses achados, clonazepam apresenta efeitos benéficos em epilepsias generalizadas e focais.

Farmacocinética

Absorção

O clonazepam é rapidamente e quase completamente absorvido após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas de clonazepam são alcançadas dentro de 1 −4 horas. A meia-vida de absorção é de, aproximadamente, 25 minutos. A biodisponibilidade absoluta é cerca de 90%, com grandes diferenças entre indivíduos.

As concentrações plasmáticas de clonazepam no estado de equilíbrio, para um esquema de administração de uma dose/dia, são três vezes maiores que aquelas obtidas com uma única dose oral. As taxas previstas de acúmulo para regimes diários de duas vezes e três vezes são 5 e 7, respectivamente. Após doses orais múltiplas de 2 mg, três vezes ao dia, as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio pré-dose de clonazepam atingiram uma média de 55 ng/mL. A relação entre a concentração plasmática e dose administrada de clonazepam é linear. As concentrações plasmáticas anticonvulsivantes alvo de clonazepam variam de 20 a 70 ng/mL. Efeitos tóxicos graves, incluindo frequência elevada de crises, ocorreram na maioria dos pacientes com concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio acima de 100 ng/mL. Em pacientes com distúrbios de pânico; as concentrações efetivas de clonazepam na redução da frequência de ataques de pânico foram de aproximadamente 20 ng/mL.

Distribuição

O clonazepam distribui-se rapidamente a vários órgãos e tecidos corporais, com captação preferencial pelas estruturas cerebrais.

O volume médio de distribuição de clonazepam é estimado em cerca de 3 L/kg. A meia-vida de distribuição é aproximadamente 0,5 – 1 hora. A ligação às proteínas plasmáticas de clonazepam é entre 82% e 86%.

Metabolismo

O clonazepam é eliminado por biotransformação, com a eliminação subsequente de metabólitos na urina e bile. A biotransformação ocorre, principalmente, pela redução do grupo 7-nitro para o derivado 4-amino.

O principal metabólito é o 7-amino-clonazepam, que tem apresentado apenas discreta atividade anticonvulsivante. Foram também identificados quatro outros metabólitos que estão presentes em proporção muito pequena: o produto pode ser acetilado para formar 7-acetamido-clonazepam ou glucuronizado. O 7-acetamido-clonazepam e o 7-amino-clonazepam podem ser adicionalmente oxidados e conjugados.

Os citocromos P-450 da família 3A desempenham importante papel no metabolismo de clonazepam, particularmente na nitroredução de clonazepam em metabólitos farmacologicamente inativos ou fracamente ativos.

Os metabólitos estão presentes na urina sob a forma livre e como componentes conjugados (glucuronídeo e sulfato).

Eliminação

A meia-vida de eliminação é de 30 a 40 horas e é independente da dose. A depuração é cerca de 55 mL/min independente do sexo, mas os valores normalizados por peso diminuem com o aumento do peso corporal. Cinquenta por cento a 70% da dose oral de clonazepam é excretada na urina e 10% a 30% nas fezes, quase exclusivamente sob a forma livre ou de metabólitos conjugados. Menos de 2% de clonazepam inalterado aparece na urina.

Os dados disponíveis indicam que a farmacocinética de clonazepam é dose independente. Em voluntários participantes de estudos com dose múltipla, as concentrações plasmáticas de clonazepam são proporcionais à dose. A farmacocinética de clonazepam após a administração repetida é previsível por estudos de dose única. Isso não representa evidência de que clonazepam induz seu próprio metabolismo ou o metabolismo de outros medicamentos em humanos.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Insuficiência renal

A insuficiência renal não afeta a farmacocinética do clonazepam. Com base nos critérios farmacocinéticos, não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal.

Insuficiência hepática

A ligação de clonazepam às proteínas plasmáticas em pacientes cirróticos é significativamente diferente daquela em indivíduos saudáveis (fração livre 17,1 ± 1,0% vs 13,9 ± 0,2%).

Embora a influência da insuficiência hepática na farmacocinética de clonazepam não tenha sido adicionalmente investigada, a experiência com outra nitrobenzodiazepina (nitrazepam) intimamente relacionada indica que a depuração do clonazepam não ligado pode ser reduzida na cirrose hepática.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/687a43ed-d61f-4ed3-a108-8a19bfe71352.pdf Página 1553 de 7280

Pacientes idosos
A farmacocinética de clonazepam em idosos não foi estabelecida.

Pacientes pediátricos
Em geral, a cinética de eliminação em crianças é similar àquela observada em adultos.
Após doses terapêuticas em crianças (0,03 – 0,11 mg/kg), as concentrações séricas encontraram-se na mesma faixa (13 – 72 ng/mL) das concentrações efetivas em adultos.
Em recém-nascidos, os valores de depuração são dependentes da idade pós-natal. Os valores de meia vida de eliminação em recém-nascidos são da mesma magnitude daqueles relatados em adultos.
Em crianças, foram reportados valores de depuração de 0,42 ± 0,32 mL/min/kg (idade de 2 – 18 anos) e 0,88 ± 0,4 mL/min/kg (idade de 7 – 12 anos). Estes valores reduziram com o aumento do peso corporal. A dieta cetogênica em crianças não afeta as concentrações de clonazepam.

Estudos pré-clínicos
Carcinogenicidade, mutagenicidade, infertilidade: não foram realizados estudos de carcinogenicidade com clonazepam, porém um estudo com o medicamento oral administrado cronicamente por 18 meses em ratos não revelou nenhum tipo de tumor relacionado ao clonazepam em doses testadas até 300 mg/kg/dia. Adicionalmente, não há evidência de potencial mutagênico, conforme confirmado pelos três testes de reparo (rec. Pol, Uvr.) e testes de reversão (Ames) ambos *in vitro* ou em ratos (*in vitro / in vivo*). Em estudo de fertilidade de duas gerações com clonazepam administrado oralmente para ratos em doses de 10 ou 100 mg/kg/dia, foi constatada diminuição do número de gravidez e diminuição da sobrevivência de crias até desmamar. Esses efeitos não foram observados em nível de dose de 5 mg/kg/dia.
Teratogenicidade: não foram observados efeitos adversos maternos ou embriofetais em ratos e camundongos, após administração de clonazepam oral, durante a organogênese, em doses de até 20 ou 40 mg/kg/dia, respectivamente. Em vários estudos em coelhos, após administração de doses de clonazepam de até 20 mg/kg/dia, foi observada baixa incidência, não relacionada à dose, de um padrão de malformações similares [palato fendido, pálpebra aberta, alterações no osso esterno (estérnebra) e imperfeições dos membros].

4. CONTRAINDICAÇÕES
O clonazepam é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a clonazepam ou a qualquer dos excipientes do medicamento, a pacientes com insuficiência respiratória grave ou comprometimento hepático grave, pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de encefalopatia hepática.
O clonazepam é contraindicado para tratamento de transtornos do pânico em pacientes com histórico médico de apneia do sono.
O clonazepam é contraindicado a pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado. O clonazepam pode ser usado por pacientes com glaucoma de ângulo aberto, desde que estejam recebendo terapia apropriada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Informações gerais
Pode ocorrer perda de efeito durante o tratamento com clonazepam.

Em alguns estudos, até 30% dos pacientes apresentaram perda da atividade anticonvulsivante, frequentemente dentro de três meses iniciais da administração. Em alguns casos, o ajuste de dose pode restabelecer a eficácia.

Comprometimento hepático: os benzodiazepínicos podem ter um papel que contribui para a ocorrência de episódios de encefalopatia hepática no comprometimento hepático grave. Deve-se ter cautela especial ao administrar clonazepam a pacientes com comprometimento hepático leve a moderado (vide item “Contraindicações”).

Insuficiência renal: os metabólitos de clonazepam são excretados pelos rins. Para evitar seu acúmulo excessivo, cuidados especiais devem ser tomados na administração do medicamento a pacientes com insuficiência renal.

Sistema nervoso central (SNC), psicose e depressão: clonazepam deve ser usado com cautela especial em pacientes com ataxia. O uso de benzodiazepínicos não é recomendado para o tratamento primário de doença psicótica. Pacientes com histórico de depressão e/ou tentativas de suicídio devem ser mantidos sob supervisão rigorosa.

Miastenia grave: assim como ocorre com qualquer substância com propriedades depressoras do SNC e/ou relaxantes musculares, é necessário ter cautela especial ao administrar clonazepam a um paciente com miastenia grave.

Uso concomitante de álcool/depressores do SNC: o uso concomitante de clonazepam com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado, visto que possuem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de clonazepam, possivelmente incluindo sedação grave que pode resultar em coma ou morte, depressão cardiovascular e/ou respiratória clinicamente relevante (vide itens “Interações Medicamentosas” e “Superdose”). O clonazepam deve ser utilizado com cautela especial em caso de intoxicação aguda com álcool ou drogas.

Reações psiquiátricas e “paradoxais”: sabe-se que ocorrem reações paradoxais como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírio, raiva, pesadelos, alucinações, psicose, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais adversos ao utilizar benzodiazepínicos (vide item

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/687a43ed-d61f-4ed3-a108-8a19bfe71352.pdf Página 1554 de 7280

"Reações Adversas – Pós-comercialização"). Caso tais reações ocorram, o uso do medicamento deve ser descontinuado. A probabilidade de ocorrência de reações paradoxais é maior em crianças e idosos.

Amnésia: pode ocorrer amnésia anterógrada com o uso de benzodiazepínicos em doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com doses mais altas.

Apneia do sono: o uso de benzodiazepínicos não é recomendado em pacientes com apneia do sono devido a possíveis efeitos aditivos na depressão respiratória. Portanto, clonazepam oral não deve ser usado para transtorno do pânico em pacientes com apneia do sono. A ocorrência de apneia do sono parece ser mais comum em pacientes com epilepsia e a relação entre apneia do sono, ocorrência de crise e hipóxia pós-ictal precisa ser levada em consideração tendo em vista a sedação induzida por benzodiazepínicos e a depressão respiratória. Portanto, clonazepam deve ser usado apenas em pacientes epilépticos com apneia do sono quando o benefício esperado superar o possível risco.

Distúrbios respiratórios: a dose de clonazepam deve ser ajustada com cuidado de acordo com as necessidades individuais em pacientes com doença pré-existente do sistema respiratório (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica).

Epilepsia: a dose de clonazepam deve ser ajustada com cautela de acordo com as necessidades individuais em pacientes em tratamento com outros medicamentos de ação central ou agentes anticonvulsivantes (antiepilépticos) (vide item "Interações Medicamentosas"). Medicamentos anticonvulsivantes, incluindo clonazepam, não devem ser descontinuados abruptamente em pacientes com epilepsia, visto que isso pode ocasionar um estado epiléptico. Quando na opinião do médico houver a necessidade de diminuir ou descontinuar a dose, isso deve ser feito gradualmente.
Quando usado em pacientes nos quais coexistem vários tipos de distúrbios epilépticos, clonazepam pode aumentar a incidência ou precipitar o aparecimento de crises tônico-clônicas generalizadas (grande mal).
Isso pode requerer a adição de anticonvulsivantes adequados ou aumento de suas dosagens. O uso concomitante de ácido valproico e clonazepam pode causar estado epiléptico de pequeno mal.

Intolerância à lactose: pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar esse medicamento.

Porfiria: em pacientes com porfiria, clonazepam deve ser usado com cautela, pois pode apresentar um efeito porfirogênico.

Abuso e dependência do medicamento
O uso de benzodiazepínicos pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psicológica (vide item "Reações adversas"). O risco de dependência aumenta de acordo com a dose e com a duração do tratamento e também é maior em pacientes com antecedentes médicos de álcool e/ou abuso de drogas. Foi relatada a ocorrência de abuso em indivíduos com abuso de outras drogas. O clonazepam deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com histórico de abuso de álcool ou drogas. Uma vez que a dependência se desenvolve, a descontinuação brusca do tratamento será acompanhada pelos sintomas de abstinência. Durante tratamentos prolongados, os sintomas de abstinência podem se desenvolver, especialmente com doses elevadas, quando a dose diária for reduzida rapidamente ou descontinuada bruscamente. Os sintomas incluem psicoses, distúrbio comportamental, tremor, sudorese, agitação, distúrbios do sono e ansiedade, cefaleia, diarreia, dores musculares, câimbras, extrema ansiedade, tensão, cansaço, inquietação, alteração de humor, confusão, irritabilidade e convulsões epiléticas, que podem ser associadas à doença de base. Em casos graves, podem ocorrer os seguintes sintomas: desrealização, despersonalização, hiperacusia, parestesias, hipersensibilidade à luz, ruídos ou ao contato físico ou alucinações. Uma vez que o risco dos sintomas de abstinência é maior após descontinuação brusca do tratamento, a retirada brusca do medicamento deve ser evitada, e o tratamento – mesmo de curta duração – deve ser interrompido pela redução gradativa da dose diária.
Os sintomas de descontinuação mais graves foram normalmente limitados àqueles pacientes que receberam doses excessivas durante um período de tempo prolongado. Sintomas de descontinuação geralmente moderados (por exemplo, disforia e insônia) foram relatados após a descontinuação abrupta de benzodiazepínicos administrados continuamente em níveis terapêuticos durante vários meses.
Consequentemente, após a terapia prolongada, a interrupção abrupta deve ser geralmente evitada, e deve ser realizada diminuição gradual e programada (vide item "Posologia e Modo de Usar"). Os indivíduos predispostos a adquirir dependência (como os viciados em drogas ou álcool) devem ser vigiados com cuidado, quando recebem clonazepam ou outros agentes psicotrópicos, por causa da pré-disposição desses pacientes em adquirir hábito e dependência.
Distúrbio epiléptico
Trabalhos recentes sugerem uma associação entre o uso de medicamentos anticonvulsivantes por mulheres com epilepsia e a incidência elevada de deficiência congênita nas crianças nascidas dessas mulheres. Os dados são mais abrangentes em relação à difenil-hidantoína e ao fenobarbital, mas esses também são os anticonvulsivantes prescritos mais comumente. Relatórios menos sistemáticos ou históricos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os medicamentos anticonvulsivantes conhecidos.
Os estudos que sugerem uma elevada incidência de deficiências congênitas em crianças nascidas de mulheres epilépticas tratadas com medicamentos anticonvulsivantes não podem ser considerados adequados para provar uma relação de causa/efeito definitiva. Existem problemas metodológicos intrínsecos para a obtenção de dados adequados sobre teratogenicidade em humanos. Também existe a possibilidade de outros fatores, por exemplo, fatores genéticos ou a própria condição epiléptica, que podem ser mais importantes que a terapia com medicamentos, em relação à causa de defeitos congênitos. A grande maioria das gestantes em uso de medicação anticonvulsivante gera crianças normais. É importante notar que os medicamentos anticonvulsivantes não devem ser descontinuados em pacientes para os quais o medicamento é administrado para prevenir ataques epilépticos, por causa da forte possibilidade de precipitar estados epilépticos, com hipóxia e risco de morte. Em casos individuais, em que a gravidade e frequência da disfunção epiléptica permitem a interrupção do medicamento, sem que isso represente sério risco para a paciente, a descontinuação do medicamento pode ser considerada antes e durante a gravidez, embora

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/687a43ed-d61f-4ed3-a108-8a19bfe71352.pdf Página 1555 de 7280

não se possa dizer com confiança que mesmo ataques epilépticos moderados não possam representar perigo para o desenvolvimento do embrião ou feto. Essas informações devem ser consideradas no tratamento ou aconselhamento de mulheres epilépticas com potencial para engravidar.
A administração de doses elevadas no último trimestre da gestação ou durante o trabalho de parto pode causar irregularidade nos batimentos cardíacos do feto, hipotermia, hipotonia, depressão respiratória moderada e dificuldade de sucção no recém-nascido. Deve-se levar em consideração que tanto a gestação quanto a descontinuação do medicamento podem causar exacerbação da epilepsia.

Testes laboratoriais: Recomenda-se realizar exames de sangue periódicos e testes da função hepática durante a terapia a longo prazo com clonazepam.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, quando for o caso
Mesmo quando administrado do modo recomendado, clonazepam pode causar lentidão de reações, de tal modo que a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas seja alterada. Esse efeito é agravado pelo consumo de álcool. Portanto, deve-se evitar dirigir, operar máquinas e exercer outras atividades perigosas, pelo menos nos primeiros dias do tratamento. A decisão sobre essa questão depende do médico e deve ser baseada na resposta do paciente ao tratamento e na dose recomendada ao paciente (vide itens "Interações Medicamentosas" e "Reações Adversas").

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Até o momento, não há informações de que clonazepam possa causar *doping*.

Gestação e lactação
Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
O clonazepam somente pode ser administrado durante a gestação se houver indicação absoluta.
Em diversos estudos, foi sugerida malformação congênita associada ao uso de medicamentos benzodiazepínicos (diazepam e clordiazepóxido) (vide item "Interações Medicamentosas – Distúrbio epiléptico"). O clonazepam só deve ser administrado a gestantes se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais para o feto. Deve ser considerada a possibilidade de que uma mulher em idade fértil pode estar grávida por ocasião do início da terapia. Caso este medicamento seja usado durante a gravidez, a paciente deve ser avisada do perigo potencial ao feto. As pacientes também devem ser avisadas que, se engravidarem ou pretenderem engravidar durante a terapia, devem consultar seu médico sobre a possibilidade de descontinuar o medicamento.
Sintomas de retirada em recém-nascidos foram relatados ocasionalmente com o uso de benzodiazepínicos.

Lactação
Embora tenha sido mostrado que clonazepam é excretado pelo leite materno apenas em pequenas quantidades, as mães submetidas ao tratamento com clonazepam não devem amamentar. Se houver absoluta indicação para o uso do medicamento, o aleitamento deve ser descontinuado.

Uso em crianças
Por causa da possibilidade de ocorrência de efeitos adversos no desenvolvimento físico e mental tornarem-se aparentes somente depois de muitos anos, uma avaliação de risco / benefício do uso a longo prazo de clonazepam é importante em pacientes pediátricos que são tratados por distúrbios epilépticos.
O clonazepam pode causar aumento da salivação e das secreções brônquicas em lactentes e crianças pequenas. Portanto, recomenda-se especial atenção para manter as vias aéreas livres.
Não há experiência de estudos clínicos com clonazepam em pacientes com distúrbio do pânico com idade inferior a 18 anos.
Ocorreram sintomas de descontinuação do tipo barbiturato após a descontinuação de benzodiazepínicos (vide item "Abuso e dependência do medicamento").

Uso em idosos
Os efeitos farmacológicos dos benzodiazepínicos parecem ser maiores em pacientes idosos do que em pacientes mais jovens, mesmo em concentrações plasmáticas similares de benzodiazepínicos, possivelmente por causa de alterações relacionadas à idade em interações de receptores de medicamentos, mecanismos pós-receptor e função orgânica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O clonazepam pode ser administrado concomitantemente com um ou mais agentes antiepilépticos. A probabilidade de interações farmacocinéticas com esses outros medicamentos é baixa. Entretanto, a inclusão de mais um medicamento ao esquema de tratamento do paciente requer cuidadosa avaliação da resposta ao tratamento, porque há maior possibilidade de ocorrerem eventos adversos, tais como sedação e apatia. Nesses casos, a dose de cada medicamento deve ser ajustada, para atingir os efeitos ideais desejados.

Interações farmacocinéticas fármaco / fármaco (IFF): fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina e, em menor grau, valproato podem aumentar a depuração de clonazepam, reduzindo assim as concentrações plasmáticas de clonazepam em até 38% durante o tratamento concomitante.
O clonazepam possui o potencial de influenciar as concentrações de fenitoína. Por causa da natureza bidirecional da interação clonazepam-fenitoína, observou-se que os níveis de fenitoína permaneceram inalterados, aumentaram ou diminuíram com a administração concomitante com clonazepam dependendo da dose e dos fatores do paciente.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/687a43ed-d61f-4ed3-a108-8a19bfe71352.pdf Página 1556 de 7280

O clonazepam por si só não induz as enzimas responsáveis pelo seu próprio metabolismo. As enzimas envolvidas no metabolismo de clonazepam não foram identificadas claramente, mas incluem CYP3A4. Os inibidores de CYP3A4 (por exemplo, fluconazol) podem comprometer o metabolismo de clonazepam e levar a concentrações e efeitos exagerados.
Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, sertralina (fraco indutor de CYP3A4) e fluoxetina (inibidor de CYP2D6) e o medicamento antiepiléptico felbamato (inibidor de CYP2C19; indutor de CYP3A4) não afetam a farmacocinética de clonazepam, quando administrados concomitantemente.
A literatura sugere que a ranitidina, um agente que diminui a acidez estomacal, não altera de forma significativa a farmacocinética de clonazepam.

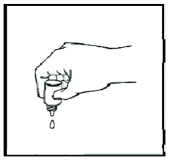
Interações farmacodinâmicas fármaco / fármaco (IFF): a combinação de clonazepam com ácido valproico pode causar crises epilépticas do tipo pequeno mal.
Efeitos colaterais aumentados como sedação e depressão cardiorrespiratória podem ocorrer também quando clonazepam é coadministrado com qualquer agente depressor de ação central, incluindo álcool.
O álcool deve ser evitado por pacientes que recebem clonazepam (vide item “Advertências e Precauções” e “Superdose”).
No tratamento combinado de medicamentos de ação central, a dose de cada medicamento deve ser ajustada, para obter efeito ótimo.

Interações fármaco/alimento: interações com alimentos não foram estabelecidas. Em condições de sono laboratorial, cafeína e clonazepam têm efeitos mutuamente antagônicos, não tendo sido encontradas alterações sobre parâmetros relacionados ao sono (estágio de adormecimento e tempo total do sono), quando esses dois medicamentos são administrados simultaneamente. O suco de toranja diminui a atividade do citocromo P-450 3A4, que está envolvido no metabolismo de clonazepam, e pode contribuir para o aumento das concentrações plasmáticas do fármaco.

Interações fármaco/laboratório: interações com testes laboratoriais não foram estabelecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICA-MENTO
O clonazepam solução oral deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30 ºC). Proteger da luz e umidade.
Aspectos físicos: frasco plástico opaco branco gotejador contendo 20 mL.
Características organolépticas: líquido incolor a levemente amarelado, 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
Modo de usar
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.



Administrar por via oral.
As gotas devem ser dissolvidas em um pouco de líquido não alcoolico. Nunca administrar as gotas diretamente na boca.
A tampa possui lacre inviolável. Caso o lacre esteja rompido, não receba o frasco ou retorne ao local da compra.
Posologia padrão
A posologia depende da indicação e deve ser individualizada, de acordo com a resposta clínica, tolerabilidade e idade do paciente.
Para garantir um ajuste ideal das doses, lactentes devem ser tratados com a forma farmacêutica em gotas.
Recomenda-se, de modo geral, que o tratamento seja iniciado com doses mais baixas, que poderão ser aumentadas conforme necessário. As doses insuficientes não produzem o efeito desejado, e, entretanto, doses muito elevadas ou excessivas acentuam os efeitos adversos de clonazepam. Por isso, o ajuste apropriado da dose deve sempre ser realizado individualmente, de acordo com a indicação.

Uma dose oral única de clonazepam começa a ter efeito dentro de 30 a 60 minutos e continua eficaz por 6 a 8 horas em crianças e 8 a 12 horas em adultos.

Caso o paciente se esqueça de tomar uma dose, nunca se deve dobrar a dose na próxima tomada. Em vez disso, deve-se apenas continuar com a próxima dose no tempo determinado.

Distúrbios epilépticos
Adultos

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/687a43ed-d61f-4ed3-a108-8a19bfe71352.pdf Página 1557 de 7280

A dose inicial para adultos com crises epilépticas não deve exceder 1,5 mg/dia, dividida em três doses. A dose pode ser aumentada com acréscimos de 0,5 a 1 mg, a cada três dias, até que as crises epilépticas estejam adequadamente controladas ou até que os efeitos colaterais tornem qualquer incremento adicional intolerável. A dose de manutenção deve ser individualizada para cada paciente, dependendo da resposta. A dose diária máxima recomendada é de 20 mg e não deve ser excedida. O uso de múltiplos anticonvulsivantes pode resultar no aumento dos efeitos adversos depressores. Isso deve ser considerado antes de adicionar clonazepam ao regime anticonvulsivante existente.

Recém-nascidos e crianças (até 10 anos de idade ou 30 kg de peso corpóreo)
O clonazepam é administrado por via oral. Para minimizar a sonolência, a dose inicial média para recém-nascidos e crianças deve estar entre 0,01 e 0,03 mg/kg/dia, porém não deve exceder 0,05 mg/kg/dia, dividido em duas ou três doses diárias.
A dose não deve ser aumentada em mais que 0,25 a 0,5 mg, a cada três dias, até que seja alcançada a dose diária de manutenção de 0,1 a 0,2 mg/kg, a não ser que as crises epilépticas estejam controladas ou os efeitos colaterais sejam intoleráveis.

Crianças com idade entre 10 e 16 anos
Com base nas doses estabelecidas para crianças até 10 anos de idade (ver acima) e para os adultos (ver acima), recomenda-se para essa faixa etária o seguinte esquema: dose inicial de 1 a 1,5 mg/dia, dividida em 2 a 3 doses. A dose pode ser aumentada em 0,25 a 0,5 mg, a cada três dias, até que seja atingida a dose de manutenção individual (usualmente 3 a 6 mg/dia).

Sempre que possível, a dose diária deve ser dividida em três doses iguais. Caso as doses não sejam divididas de forma equitativa, a maior dose deve ser administrada antes de o paciente se deitar. O nível da dose de manutenção é atingido após 1 a 3 semanas de tratamento. Quando o nível da dose de manutenção for atingido, a quantidade diária pode ser administrada em esquema de dose única à noite.
Antes de adicionar clonazepam a um esquema anticonvulsivante pré-existente, deve-se considerar que o uso de múltiplos anticonvulsivantes pode resultar em aumento dos eventos adversos.

Tratamento dos transtornos de ansiedade
- Distúrbio do pânico: a dose inicial para adultos com distúrbio do pânico é de 0,5 mg/dia, dividida em duas doses. A dose pode ser aumentada com acréscimos de 0,25 a 0,5 mg/dia, a cada três dias, até que o distúrbio do pânico esteja controlado ou até que os efeitos colaterais tornem qualquer acréscimo adicional intolerável. A dose de manutenção deve ser individualizada para cada paciente, de acordo com a resposta. A maioria dos pacientes pode esperar o equilíbrio desejado entre a eficácia e os efeitos colaterais com doses de 1 a 2 mg/dia, mas alguns poderão necessitar de doses de até 4 mg/dia. A administração de uma dose, antes de o paciente se deitar, além de reduzir a inconveniência da sonolência, pode ser desejável especialmente durante o início do tratamento. O tratamento deve ser descontinuado gradativamente, com a diminuição de 0,25 mg/dia, a cada três dias, até que o medicamento seja totalmente descontinuado.
- Como ansiolítico em geral: 0,25 mg a 4,0 mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 0,5 a 1,5 mg/dia (dividida em 3 vezes ao dia).
- Tratamento da fobia social: 0,25 mg/dia até 6,0 mg/dia (2,0 mg, 3 vezes ao dia). Em geral, a dose recomendada deve variar entre 1,0 e 2,5 mg/dia.

Tratamento dos transtornos do humor
- Transtorno afetivo bipolar (tratamento da mania): 1,5 mg a 8 mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 2,0 e 4,0 mg/dia.
- Depressão maior (como adjuvante de antidepressivos): 0,5 a 6,0 mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 2,0 e 4,0 mg/dia.

Para o emprego em síndromes psicóticas
- Tratamento da acatisia: 0,5 mg a 4,5 mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 0,5 e 3,0 mg/dia.

Tratamento da síndrome das pernas inquietas: 0,5 mg a 2,0 mg ao dia.

Tratamento dos movimentos periódicos das pernas durante o sono: 0,5 mg a 2,0 mg ao dia.

Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio, como náuseas, vômitos, pré-síncopes ou síncopes, quedas, zumbidos, hipoacusia, hipersensibilidade a sons, hiperacusia, plenitude aural, distúrbio da atenção auditiva, diplacusia e outros: 0,5 mg a 1,0 mg ao dia (duas vezes ao dia). O aumento da dose não aumenta o efeito antivertiginoso, e doses diárias superiores a 1,0 mg não são recomendáveis, pois podem exercer efeito contrário, ou seja, piorar a vertigem. O aumento da dose pode ser útil no tratamento de hipersensibilidade a sons intensos, pressão nos ouvidos e zumbido.

Tratamento da síndrome da boca ardente: 0,25 a 6,0 mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 1,0 e 2,0 mg/dia.

Uso em idosos
A dose mais baixa possível deve ser utilizada em idosos (vide “Advertências e Precauções”). Deve-se ter especial cuidado durante a titulação.
Comprometimento hepático
Pacientes com comprometimento hepático grave não devem ser tratados com clonazepam (vide item “Contraindicações”). Pacientes com comprometimento hepático leve a moderado devem receber a dose mais baixa possível.

Instruções especiais de administração

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/687a43ed-d61f-4ed3-a108-8a19bfe71352.pdf Página 1558 de 7280

O clonazepam pode ser administrado concomitantemente com um ou mais agentes antiepilépticos, mas, nesse caso, a dose de cada medicamento deve ser ajustada para atingir o efeito ideal.
Assim como para todos os agentes antiepilépticos, o tratamento com clonazepam não deve ser interrompido bruscamente. Desse modo, a dose deve ser reduzida gradativamente (vide item "Reações adversas").

9. REAÇÕES ADVERSAS
Os efeitos colaterais que ocorreram com maior frequência com clonazepam são referentes à depressão do SNC. Algumas das reações são transitórias e desaparecem espontaneamente no decorrer do tratamento ou com a redução da dose. Elas podem ser prevenidas parcialmente pelo aumento lento da dose no início do tratamento.
Dados de três estudos clínicos sobre distúrbio do pânico, controlados por placebo, que incluíram 477 pacientes sob tratamento ativo, estão apresentados na tabela a seguir (Tabela 1). Os eventos adversos que ocorreram em ≥ 5% dos pacientes, em, pelo menos, um dos grupos de tratamento ativo, foram incluídos.

Tabela 1 – Eventos adversos ocorridos em ≥ 5% dos pacientes em, pelo menos, um dos grupos de tratamento ativo

Evento adverso	Placebo (%) (n = 294)	1 a < 2 mg/dia (%) (n = 129)	2 a < 3 mg/dia (%) (n = 113)	> 3 mg/dia (%) (n = 235)
Sonolência	15,6	42,6	58,4	54,9
Cefaleia	24,8	13,2	15,9	21,3
Infecção de vias aéreas superiores	9,5	11,6	12,4	11,9
Fadiga	5,8	10,1	8,8	9,8
Gripe	7,1	4,7	7,1	9,4
Depressão	2,7	10,1	8,8	9,4
Vertigem	5,4	5,4	12,4	8,9
Irritabilidade	2,7	7,8	5,3	8,5
Insônia	5,1	3,9	8,8	8,1
Ataxia	0,3	0,8	4,4	8,1
Perda do equilíbrio	0,7	0,8	4,4	7,2
Náusea	5,8	10,1	9,7	6,8
Coordenação anormal	0,3	3,1	4,4	6,0
Sensação de cabeça leve	1,0	1,6	6,2	4,7
Sinusite	3,7	3,1	8,0	4,3
Concentração prejudicada	0,3	2,3	5,3	3,8

Pós-comercialização:
Distúrbios do sistema imunológico: foram relatadas reações alérgicas e muito poucos casos de anafilaxia, com o uso de benzodiazepínicos.

Distúrbios endócrinos: em crianças, foram relatados casos isolados, reversíveis, de desenvolvimento de características sexuais secundárias prematuramente (puberdade precoce incompleta).

Distúrbios psiquiátricos: foram observados amnésia, alucinações, histeria, psicose, tentativa de suicídio (os efeitos sobre o comportamento podem ocorrer com maior probabilidade em pacientes com história de distúrbios psiquiátricos), despersonalização, distúrbio de memória, desinibição orgânica, ideias suicidas, lamentações, distúrbios emocionais e de humor, estado confusional e desorientação.
Pode ocorrer depressão em pacientes tratados com clonazepam, a qual também pode estar associada à doença de base.
Foram observadas as seguintes reações paradoxais: inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, nervosismo, hostilidade, ansiedade, distúrbios do sono, delírio, raiva, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicose, hiperatividade, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais adversos são conhecidos por ocorrerem. Caso isso ocorra, o uso do medicamento deve ser descontinuado. A probabilidade de ocorrência de reações paradoxais é maior em crianças e idosos.
Em casos raros, podem ocorrer alterações da libido. Dependência e retirada, vide item "Abuso e dependência do medicamento".

Distúrbios do sistema nervoso: diminuição da concentração, sonolência, lentidão de reações, hipotonia muscular, tonturas, ataxia. Esses efeitos adversos são relativamente frequentes e geralmente são transitórios, desaparecendo espontaneamente no decorrer do tratamento ou após redução da dose. Eles podem ser parcialmente evitados, aumentando-se a dose lentamente no início do tratamento. Em casos raros, observou-se cefaleia. Particularmente no tratamento em longo prazo ou de alta dose, podem ocorrer distúrbios reversíveis como disartria, diminuição de coordenação de movimentos (disdiadococinesia), desordem de marcha (ataxia) e nistagmo. A amnésia anterógrada pode ocorrer durante o uso de benzodiazepinas em doses terapêuticas, e, com as doses mais elevadas, o risco aumenta. Os efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inadequado. É possível aumento da frequência de crises convulsivas durante o tratamento de longo prazo com determinadas formas de epilepsia. Também foram relatados: afonia, movimentos coreiformes, coma, tremor, hemiparesia, sensação de cabeça leve, letargia e parestesia.
Distúrbios oculares: distúrbios reversíveis da visão (diplopia) podem ocorrer, particularmente, no tratamento a longo prazo ou de alta dose. Também foi relatado aparência de "olho vítreo".

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/687a43ed-d61f-4ed3-a108-8a19bfe71352.pdf Página 1559 de 7280

Distúrbios cardiovasculares: palpitações, dor torácica. Foi relatada insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Distúrbios do sistema respiratório: congestão pulmonar, rinorreia, respiração ofegante, hipersecreção nas vias aéreas superiores, infecções das vias aéreas superiores, tosse, bronquite, dispneia, rinite, congestão nasal, faringite.
Pode ocorrer depressão respiratória. Esse efeito pode ser agravado pela obstrução pré-existente das vias aéreas, danos cerebrais ou outras medicações administradas que deprimam a respiração. Como regra geral, esse efeito pode ser evitado com um cuidadoso ajuste da dose às necessidades individuais. O clonazepam pode causar aumento da produção de saliva ou de secreção brônquica em lactentes e crianças. Recomenda-se particular atenção à manutenção das vias aéreas livres nesses pacientes.

Distúrbios gastrintestinais: anorexia, língua saburrosa, obstipação, diarreia, boca seca, encoprese, gastrite, hepatomegalia, apetite aumentado, gengivas doloridas, desconforto ou dor abdominal, inflamação gastrintestinal, odontalgia. Em casos raros, foram relatados náuseas e sintomas epigástricos.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: urticária, prurido, erupção cutânea, perda de cabelo transitória, hirsutismo, edema facial e do tornozelo e alterações da pigmentação podem ocorrer em casos raros.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo: fraqueza muscular. Esse efeito adverso ocorre relativamente de forma frequente e geralmente é transitório, desaparecendo espontaneamente no decorrer do tratamento ou após redução da dose. Pode ser parcialmente evitado, aumentando-se a dose lentamente no início do tratamento. Podem ocorrer dores, lombalgia, fratura traumática, mialgia, nucalgia, deslocamentos e tensões.

Distúrbios renais e urinários: disúria, enurese, noctúria, retenção urinária, cistite, infecção do trato urinário. Em casos raros, pode ocorrer incontinência urinária.

Distúrbios do sistema reprodutivo: dismenorreia, diminuição de interesse sexual (diminuição de libido). Em casos raros, pode ocorrer disfunção erétil.

Perturbações gerais: fadiga (cansaço, estafa). Esse efeito adverso ocorre relativamente de forma frequente e geralmente é transitório, desaparecendo espontaneamente no decorrer do tratamento ou após redução da dose. Pode ser parcialmente evitado, aumentado-se a dose lentamente no início do tratamento.
Reações paradoxais, incluindo irritabilidade, foram observadas (vide item “Distúrbios psiquiátricos”).

Lesões, envenenamento: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos.
O risco é maior em pacientes que recebem, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoolicas) e em pacientes idosos.

Exames complementares: pode ocorrer plaquetopenia, em casos raros. Foram observadas anemia, leucopenia, eosinofilia, elevações temporárias das transaminases séricas e da fosfatase alcalina.

Distúrbios do ouvido: otite, vertigem.

Diversos: desidratação, deterioração geral, febre, linfadenopatia, ganho ou perda de peso, infecção viral.
A experiência no tratamento de crises epilépticas demonstrou a ocorrência de sonolência em, aproximadamente, 50% dos pacientes e ataxia em, aproximadamente, 30%. Em alguns casos, esses sintomas e sinais podem diminuir com o tempo. Foram observados problemas comportamentais em, aproximadamente, 25% dos pacientes.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos geralmente causam sonolência, ataxia, disartria, nistagmo, confusão mental, excitação e lentidão de movimento. A superdose de clonazepam está raramente associada com risco de morte, caso o medicamento tenha sido tomado isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão arterial, depressão cardiorrespiratória e coma. Se ocorrer coma, normalmente tem duração de poucas horas; porém, pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos. Pode ocorrer uma frequência maior de crises em pacientes em concentrações plasmáticas acima das doses terapêuticas (vide item “Características Farmacológicas – Absorção”). Os efeitos de depressão respiratória por benzodiazepínicos são mais sérios em pacientes com doença respiratória.
Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Tratamento

Monitoramento dos sinais vitais e medidas de suporte devem ser instituídos, conforme o estado clínico do paciente. Em particular, os pacientes podem necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou dos efeitos do sistema nervoso central.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/687a43ed-d61f-4ed3-a108-8a19bfe71352.pdf Página 1560 de 7280

Uma absorção posterior deve ser evitada, utilizando um método apropriado, por exemplo, tratamento em 1 a 2 horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo proteger as vias aéreas de pacientes sonolentos. Em caso de ingestão mista, deve-se considerar a lavagem gástrica. Entretanto, esse procedimento não deve ser considerado como uma medida de rotina.

Se a depressão do sistema nervoso central for grave, deve-se levar em consideração o uso de flumazenil, um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. O flumazenil deve ser administrado apenas sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil possui meia-vida curta (cerca de uma hora).
Portanto, os pacientes que receberam flumazenil precisarão de monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. O flumazenil deve ser usado com extrema precaução na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula de flumazenil para mais informações sobre o uso correto desse medicamento.

Advertência
O antagonista do benzodiazepínico, flumazenil, não é indicado a pacientes com epilepsia que foram tratados com benzodiazepínicos. O antagonismo dos efeitos benzodiazepínicos em tais pacientes pode provocar convulsões.

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

DIZERES LEGAIS
MS: 1.1343.0166
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

O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/09/2020.

Rev.03

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/687a43ed-d61f-4ed3-a108-8a19bfe71352.pdf Página 1561 de 7280

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**
16/08/2013	0678782/13-7	10459 – GENÉRICO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento de Referência – Rivotril® disponibilizada no site do fabricante Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. acessada em 02/08/2013, visto que não há no bulário eletrônico a publicação da mesma.	VPS	2,5 mg/mL - CX 200 FR x 20mL 2,5 mg/mL - CT FR x 20mL
03/05/2017	0775789/17-1	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	2,5 mg/mL – CX 200 FR x 20mL 2,5 mg/mL - CT FR x 20mL
03/12/2020	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 texto de Bula Padrão. - Reações adversas.	VPS	2,5 mg/mL – CX 200 FR x 20mL 2,5 mg/mL - CT FR x 20mL

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/687a43ed-d61f-4ed3-a108-8a19bfe71352.pdf

CLORPROMAZ®

cloridrato de clorpromazina

Solução injetável

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 5 mg/mL: embalagem contendo 50 ampolas de 5 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO:
Cada ampola de 5 mL contém:
cloridrato de clorpromazina ..... 27,85 mg*
*Equivalente a 25 mg de clorpromazina base.
Veículo: ácido ascórbico, sulfito de sódio, cloreto de sódio, citrato de sódio, metabissulfito de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado aos seguintes tratamentos:
- neuropsiquiatria: quadros psiquiátricos agudos, ou então no controle de psicoses de longa evolução;
- clínica geral: manifestação de ansiedade e agitação, soluços incoercíveis, náuseas e vômitos e neurotoxicoses infantis; também pode ser associado aos barbitúricos no tratamento do tétano;
- obstetrícia: em analgesia obstétrica e no tratamento da eclampsia.
CLORPROMAZ também é indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroléptica, vagolítica, simpatolítica, sedativa ou antiemética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os usuários atuais de antipsicóticos atípicos e típicos (inclusive clorpromazina) apresentam um risco dose-dependente semelhante de morte súbita cardíaca, de acordo com uma coorte retrospectiva de 93.300 adultos usuários de drogas antipsicóticas e 186.600 controles. O estudo incluiu pacientes com idade de 30 a 74 anos (média de 45,7 ± 11,8 anos) com risco cardiovascular semelhante, na linha de base, e que tiveram pelo menos uma prescrição completa e 1 visita ambulatorial em cada um dos 2 anos anteriores. A morte súbita cardíaca foi definida como ocorrendo na comunidade, sendo excluídas as mortes de pacientes internados no hospital, as mortes não súbitas, as mortes por causas extrínsecas, ou causas não relacionadas as taquiarritmias ventriculares. Uso atual foi definido como o intervalo entre o momento em que a receita estava prescrita e o fim da dose oferecida no dia. Baixas e altas doses foram definidas como comparáveis a menos de 100 miligramas (mg) de clorpromazina, e as doses comparáveis a clorpromazina 300 mg ou mais, respectivamente. A taxa ajustada de morte cardíaca súbita (taxa da razão de incidência) em usuários atuais de antipsicóticos atípicos em 79.589 pessoas/ano foi 2,26 (95% CI, 1,88-2,72, p < 0,001) que foi similar ao risco em usuários atuais de antipsicóticos típicos em 86.735 pessoas/ano, que foi 1,99 (95% CI, 1,68-2,34, p < 0,001). O risco de morte cardíaca súbita aumentou significativamente com o aumento da dose dos grupos de medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos. No grupo em uso dos antipsicóticos típicos, o aumento na taxa de incidência passou de 1,31 (95% CI, 0,97 a 1,77) no uso de baixas doses para 2,42 (95% CI, 1,91 a 3,06) no grupo em uso de altas doses. Para limitar os efeitos confundidores dos resultados dos estudos, uma análise secundária foi realizada em uma coorte de pacientes com um *score* de maior propensão, os quais resultaram em um risco similar de morte súbita como análise primária desta coorte. (Ray *et al*, 2009). Em um editorial da revista "The New England Journal of Medicine" foi sugerido que as drogas antipsicóticas continuaram a ser utilizadas em pacientes sem clara evidência de benefício, mas em populações vulneráveis com perfil de risco cardíaco (por exemplo, pacientes idosos), este risco foi uma justificativa idade-dependente para a necessidade de administração. Tem sido também sugerido (embora não testado formalmente) que ECGs sejam realizados logo antes e após o início da terapia antipsicótica para rastrear a existência ou surgimento de prolongamentos do intervalo QT (Schneeweiss & Avorn, 2009).

A clorpromazina é um antipsicótico de baixa potência com uma incidência moderada de efeitos anticolinérgicos e extrapiramidais e com uma alta incidência de sedação e efeitos cardiovasculares (Young & Koda-Kimble, 1988). Esta droga é também utilizada para tratar náuseas e vômitos secundários à quimioterapia antineoplásica (Saab & Shamseddine, 1988).

Evidências clínicas demonstram que todos os agentes neurolépticos usualmente comercializados têm equivalência terapêutica ao serem utilizadas doses adequadas (Appleton, 1980). Quando um regime flexível de dosagem é utilizado para titulação com o objetivo de escolher o agente com máximo efeito, todos os neurolépticos irão demonstrar equivalência, estatística, na população em estudo. Entretanto, em um indivíduo em particular, um agente (medicamento) pode ser efetivo enquanto que outra medicação pode não ser efetiva para este mesmo paciente. As diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como também as possíveis múltiplas etiologias de esquizofrenia nos pacientes, podem ser a explicação para a variação de resposta individual. (Young & Koda-Kimble, 1988). O uso prévio de medicação neuroléptica, pode ser um importante fator influenciador da decisão na escolha da droga a ser empregada. A resposta subjetiva aos neurolépticos pode também ser utilizada na decisão de um agente específico. Uma redução nos sintomas ou resposta positiva logo em seguida da primeira dose do neuroléptico irá aumentar a adesão do paciente ao tratamento de modo melhor que se o paciente tivesse uma experiência ruim logo após a primeira dose. (May,1978). O último fator na decisão sobre qual neuroléptico utilizar, está relacionado ao seu perfil de efeito adverso. Quase todos os agentes neurolépticos possuem efeitos adversos semelhantes; entretanto, a incidência geral de uma categoria particular de efeitos adversos varia entre as diferentes medicações desta mesma classe terapêutica.

A clorpromazina é efetiva no tratamento dos casos agudos e crônicos de esquizofrenia. (Clark *et al*, 1971; Kolivakis *et al*, 1974). A clorpromazina não parece ter desvantagens além das apresentadas pelos outros agentes neurolépticos, mas pode ser efetiva em alguns pacientes que são não responsivos a alguns destes medicamentos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
CLORPROMAZ tem como princípio ativo o cloridrato de clorpromazina, que possui uma ação estabilizadora no sistema nervoso central e periférico e uma ação depressora seletiva sobre o SNC, permitindo assim, o controle dos mais variados tipos de excitação. É, portanto, de grande valor no tratamento das perturbações mentais e emocionais. CLORPROMAZ tem propriedades neurolépticas, vagolíticas, simpatolíticas, sedativas e antieméticas.

Farmacocinética
Absorção
CLORPROMAZ é rapidamente absorvido por via oral e a sua biodisponibilidade relativa em relação à via intramuscular é em média de 50%.
Distribuição
A clorpromazina apresenta boa difusão em todos os tecidos, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (90%). Tem meia-vida plasmática curta (algumas horas), mas a eliminação é lenta e prolongada (4 semanas ou mais). Observam-se variações individuais importantes nas concentrações plasmáticas.
Metabolismo
A clorpromazina sofre o efeito de primeira passagem no trato gastrintestinal e intensa metabolização hepática, com formação de metabólitos tanto ativos quanto inativos, com reciclagem entero-hepática.
Excreção
A excreção é feita através da urina e fezes, onde aparece principalmente sob a forma de metabólitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Absolutas
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Em pacientes com risco de retenção urinária, ligado à problemas uretroprostáticos.
- Uso concomitante com levodopa (ver item "6. Interações medicamentosas").
Outras contraindicações de CLORPROMAZ são: comas barbitúricos e etílicos; sensibilidade às fenotiazinas; doença cardiovascular grave; depressão severa do sistema nervoso central.
Relativas
Além disso, constituem-se em contraindicações relativas do CLORPROMAZ o uso concomitante com álcool, lítio e sultoprida (ver item "6. Interações medicamentosas").
A relação risco-benefício deverá ser avaliada nos seguintes casos: discrasias sanguíneas; câncer da mama; distúrbios hepáticos; doença de Parkinson; distúrbios convulsivos; úlcera péptica.
CLORPROMAZ deverá ser administrado com cautela em pacientes idosos e/ou debilitados.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes idosos que tenham retenção urinária por problemas de próstata ou uretra.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Acidente vascular cerebral: em estudos clínicos randomizados *versus* placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, foi observado um aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco, não é conhecido. O aumento do risco com outras drogas antipsicóticas ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. CLORPROMAZ deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais.
Em caso de hipertermia deve-se suspender o tratamento, pois este sinal pode ser um dos elementos da Síndrome Maligna (palidez, hipertermia e distúrbios vegetativos) que tem sido descrita com o uso de neurolépticos.
Assim como com outros neurolépticos, foram relatados casos raros de prolongamento do intervalo QT com a clorpromazina.
Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo *torsades de pointes*, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (ver item "9. Reações adversas").
Nos primeiros dias de tratamento, principalmente em hipertensos e hipotensos, é necessário que os pacientes se deitem durante meia hora em posição horizontal, sem travesseiro, logo após a tomada do medicamento. Esta precaução deve ser rigorosamente seguida quando se administra o CLORPROMAZ injetável.
A vigilância clínica e, eventualmente eletroencefalográfica, deve ser reforçada em pacientes epilépticos, devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno.
Recomenda-se evitar o tratamento prolongado, quando se tratar de mulheres que possam vir a engravidar.
É desaconselhável o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
CLORPROMAZ também deve ser utilizado com prudência em pacientes parkinsonianos que necessitem de um tratamento neuroléptico, em geral devido à sua idade avançada (hipotensão e sedação), casos de afecção cardiovascular (hipotensão) ou de insuficiência renal e hepática (risco de superdosagem).
Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, CLORPROMAZ deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (ver item "9. Reações adversas").
Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com cloridrato de clorpromazina. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de *diabetes mellitus* ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com CLORPROMAZ devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (ver item "9.Reações adversas").
Em tratamentos prolongados, é recomendável controle oftalmológico e hematológico regular.

Precauções específicas da via parenteral
- Em caso de hipovolemia, deve-se instalar rapidamente perfusão EV.
- O doente deve ser mobilizado rapidamente e colocado em decúbito dorsal na eventualidade de hipotensão arterial.
- As mudanças de posição do paciente devem ser efetuadas com cautela por causa do risco de hipotensão ortostática.
A solução injetável contém sulfitos que podem eventualmente causar ou agravar reações do tipo anafilática.

Gravidez e lactação
Não utilizar CLORPROMAZ durante a gestação ou período de aleitamento sem que seja avaliada a relação risco-benefício.
Estudos em animais por via oral tem mostrado toxicidade reprodutiva (fetotoxicidade embrionária dose-relacionada: aumento das reabsorções e mortes fetais). Aumento da incidência de más formações foi observado em camundongos, mas somente em doses que induziram a mortalidade materna. Não há dados suficientes sobre a toxicidade reprodutiva com clorpromazina injetável. Em humanos, o risco teratogênico da clorpromazina ainda não está bem avaliado. Diferentes estudos epidemiológicos prospectivos conduzidos com outras fenotiazinas produziram resultados contraditórios quanto ao risco teratogênico.
Não existem dados sobre a retenção cerebral fetal dos tratamentos neurolépticos prescritos durante a gestação. Consequentemente, o risco teratogênico, se existente, parece pequeno. Parece razoável tentar limitar a duração dos tratamentos durante a gestação. Se possível, seria desejável diminuir as doses no final da gestação.

Os seguintes efeitos adversos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:
- graus de desordens respiratórias variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outras drogas psicotrópicas ou antimuscarínicas forem coadministradas;
- sinais relacionados a propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- desordens neurológicas tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.

Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães tratadas com CLORPROMAZ.

O aleitamento é desaconselhável, uma vez que a clorpromazina passa para o leite materno.

Categoria de risco na gravidez: C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Fertilidade
Nos seres humanos, devido à interação com os receptores de dopamina, a clorpromazina pode causar hiperprolactinemia, que pode ser associada a um comprometimento da fertilidade nas mulheres.

Populações especiais
Pacientes idosos com demência: pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo. Durante o curso de um típico ensaio controlado por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo. Embora os casos de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria das mortes parece ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade. Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

Não se recomenda o uso de CLORPROMAZ em crianças com menos de 2 anos de idade.

Alterações na 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
• Associações contraindicadas
Medicamento-medicamento:
- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida pelos neurolépticos, não tratar o paciente com levodopa (os receptores dopaminérgicos são bloqueados pelos neurolépticos), mas utilizar um anticolinérgico.
Nos parkinsonianos tratados pela levodopa, em caso de necessidade de tratamento por neurolépticos, não é lógico continuar a terapia com levodopa, pois isso pode agravar as alterações psicóticas e a droga não pode agir sobre os receptores bloqueados pelos neurolépticos.
• Associações desaconselhadas
Medicamento-medicamento:
- lítio: síndrome confusional, hipertonia, hiper-reflexia provavelmente por causa do aumento rápido da litemia;
- sultoprida: risco aumentado de alterações do ritmo ventricular por adição dos efeitos eletrofisiológicos.
Medicamento-substância química:
- álcool: os efeitos sedativos dos neurolépticos são acentuados pelo álcool. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas. Evitar o uso de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool em sua composição.

• Associações que necessitam de cuidados
Medicamento-medicamento:
- antidiabéticos: em doses elevadas (100 mg/dia de clorpromazina) pode ocorrer elevação da glicemia (diminuição da liberação de insulina). Alertar o paciente e reforçar a autovigilância sanguínea e urinária. Eventualmente, adaptar a posologia do antidiabético durante o tratamento com neurolépticos e depois da sua interrupção;
- gastrintestinais de ação tópica: (óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção gastrintestinal dos neurolépticos fenotiazínicos. Administrar os medicamentos gastrintestinais e neurolépticos com intervalo de mais de 2 horas entre eles;
- inibidores do CYP1A2: a administração de clorpromazina com inibidores CYP1A2, classificados como fortes (tal como ciprofloxacina, enoxacina, fluvoxamina, clinafloxacina, idrocilamida, oltipraz, ácido pipemídico, rofecoxibe, etintidina, zafirlucaste...) ou moderados (como metoxalen, mexiletina, contraceptivos orais, fenilpropanolamina, tiabendazol, vemurafenibe, zileutona...) conduz a um aumento das concentrações plasmáticas de clorpromazina. Com isto os pacientes podem estar sujeitos a qualquer uma das reações adversas dose-dependentes relacionadas à clorpromazina.

• Associações a serem consideradas
Medicamento-medicamento:
- anti-hipertensivos: efeito hipotensor e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).
- atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H_1 sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida: adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, obstipação intestinal, secura da boca.
- outros depressores do sistema nervoso central: antidepressivos sedativos, derivados morfínicos (analgésicos e antitussígenos), anti-histamínicos H_1 sedativos, barbitúricos, ansiolíticos, clonidina e compostos semelhantes, hipnóticos, metadona e talidomida: aumento da depressão central. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas.
- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina (inibição da penetração da droga no seu local de ação, a fibra simpática).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15º e 30ºC); proteger da luz e da umidade.
O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação (vide cartucho).
Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

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.

Aspecto físico: solução 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
A solução injetável deve ser administrada por via intramuscular.

Uso em adultos
Usada em pacientes internados, é preconizada uma dose inicial de 25 a 100 mg, repetida dentro de 1 a 4 horas, se necessário, até o controle dos sintomas. Em pacientes idosos ou debilitados, doses mais baixas são geralmente suficientes para o controle dos sintomas (1/2 a 1/3 da dose de adultos). A administração por via oral deve ser introduzida quando os sintomas estiverem controlados.

Uso em crianças (acima de 2 anos)
Deve-se usar esquema de aumento gradativo de dose, sendo preconizada uma dose inicial de 1 mg/kg/dia, dividida em 2 ou 3 tomadas. O total da dose diária não deve exceder 40 mg, em crianças abaixo de 5 anos, ou 75 mg, em crianças mais velhas. Devendo-se passar para via oral tão logo os sintomas estejam controlados.

Não há estudos dos efeitos de CLORPROMAZ administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intramuscular.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Observadas as recomendações acima citadas, CLORPROMAZ apresenta boa tolerabilidade. Como reações adversas, o paciente pode apresentar:

Reação muito comum (> 1/10)
Distúrbios do metabolismo e nutrição: ganho de peso, às vezes, importante.
Distúrbios do sistema nervoso: sedação, sonolência, síndrome extrapiramidal, que melhora com a administração de antiparkinsonianos anticolinérgicos, efeitos atropínicos.
Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática.
Distúrbios musculares: discinesias tardias que podem ser observadas, assim como para todos os neurolépticos, durante tratamentos prolongados (nestes casos os antiparkinsonianos não agem ou podem piorar o quadro).

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)
Distúrbios do coração: prolongamento do intervalo QT.
Distúrbios do sistema nervoso: convulsões.
Distúrbios endócrinos: hiperprolactinemia e amenorreia.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: intolerância à glicose (ver item "5. Advertências e precauções").

Reações cujas frequências são desconhecidas
Distúrbios do coração: houve relatos isolados de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (ver item "5. Advertências e precauções"), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos.
Distúrbios endócrinos: galactorreia e ginecomastia.
Distúrbios do metabolismo e nutrição: hiperglicemia (ver item "5. Advertências e precauções"), hipertrigliceridemia, hiponatremia e secreção inapropriada do hormônio antidiurético.
Distúrbios do sistema nervoso: efeitos atropínicos (retenção urinária).
Distúrbios gastrintestinais: colite isquêmica, obstrução intestinal, necrose gastrintestinal, colite necrosante (algumas vezes fatal), perfuração intestinal (algumas vezes fatal).
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: fotodermias e pigmentação da pele, angioedema e urticária.
Distúrbios oculares: crises oculógiras e depósito pigmentar no segmento anterior do olho.
Distúrbios hepatobiliares: foi observada icterícia por ocasião de tratamentos com clorpromazina, porém, a relação com o produto é questionável. Foram relatados raramente icterícia colestática e lesão hepática, principalmente do tipo colestática ou mista.
Distúrbios do sistema imunológico: lúpus eritematoso sistêmico foi relatado muito raramente em pacientes tratados com clorpromazina. Em alguns casos, anticorpos antinucleares positivos podem ser encontrados sem evidência de doença clínica.
Distúrbios do sangue e do sistema linfático: excepcionalmente leucopenia ou agranulocitose, e por isso é recomendado o controle hematológico nos 3 ou 4 primeiros meses de tratamento.
Distúrbios do sistema reprodutivo: impotência, frigidez. Em pacientes tratados com clorpromazina foi relatado raramente priapismo.
Distúrbios vasculares: casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar venoso, algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos (ver item "5. Advertências e precauções").
Distúrbios musculares: discinesias precoces (torcicolo espasmódico, trismo e etc., que melhoram com a administração de antiparkinsoniano anticolinérgico).

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

10. SUPERDOSE
Os principais sintomas de intoxicação aguda por cloridrato de clorpromazina são: depressão do SNC, hipotensão, sintomas extrapiramidais e convulsões. Recomenda-se nestes casos lavagem gástrica precoce, evitando-se a indução do vômito; administração de antiparkinsonianos para os sintomas extrapiramidais e estimulantes respiratórios (anfetamina, cafeína com benzoato de sódio), caso haja depressão respiratória.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Registro MS – 1.0497.0155

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 – Embu-Guaçu – SP
CEP 06900-000 - CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas – CRF-SP nº 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550 - Bairro São Cristóvão
Pouso Alegre – MG – CEP 37550-000
CNPJ: 60.665.981/0005-41

SAC 0800 11 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 20/08/2014.

601700 - 450 x 150 mm - Letra 2,69

KOLLAGENASE® COM CLORANFENICOL

colagenase com cloranfenicol

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Pomada dermatológica

0,6 U/g + 0,01 g/g

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ **Unidade IV -** Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-872C
☐ **Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
☐ **Unidade V - Divisão Latinofarma** – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Kollagenase® com cloranfenicol
colagenase 0,6 U/g + cloranfenicol 0,01 g/g

APRESENTAÇÕES

Pomada dermatológica
Embalagens contendo 1 bisnaga de alumínio de 15 g, 30 g e 50 g + 01 espátula plástica.
Embalagem contendo 10 bisnagas de alumínio 30 g.

USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada grama contém:
colagenase..... 0,6 U
cloranfenicol..... 0,01 g
veículo q.s.p..... 1,0 g
(veículo: petrolato líquido, petrolato branco).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Kollagenase® com cloranfenicol (colagenase com cloranfenicol) é destinada como agente desbridante enzimático quando indicado o desbridamento associado à antibioticoterapia tópica, em feridas, úlceras e lesões necróticas, em geral.

Esta indicação compreende: úlceras de diversas etiologias (de pressão ou por decúbito, varicosa, relacionada à diabetes, entre outros); gangrenas de extremidade; lesões por congelamento; condições associadas à difícil cicatrização;queimaduras;previamente ao enxerto cutâneo por sua ação no leito da ferida; feridas onde se torne necessário o desbridamento enzimático da lesão.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos *in vitro* e *in vivo* demostram a liquefação do tecido necrótico sem comprometimento do tecido de granulação[1,2]. A seletividade da colagenase derivada do *Clostridium histolyticum* pode ser atribuída, fisiologicamente, à presença de bainhas de glicosaminoglicanas presentes no colágeno intacto que atuam como uma barreira impedindo seu rompimento e ultrapassagem além do tecido necrótico/desvitalizado pela colagenase. Desta forma, compreende-se a efetividade com especificidade apenas para fibras de colágeno não viáveis da colagenase de *Clostridium histolyticum*, preservando o tecido viável de colágeno, e, portanto, favorecendo a cicatrização[3].

Artigo de revisão evidenciou as vantagens da colagenase na prática clínica: remove seletivamente o tecido morto pela clivagem de filamentos de colágeno; procedimento indolor sem sangramento, pode ser utilizado em instalações de cuidados em longo prazo e em atendimento domiciliar; pode ser usado em combinação com desbridamento mecânico; aumenta a formação de tecido de granulação; promove a atração de células inflamatórias e fibroblastos para a ferida[4]. Abramo e Viola[5], em estudo com 25 pacientes com lesões cutâneas de diferentes etiologias, demonstraram em seus resultados que a colagenase facilitou o processo de epitelização espontânea da área, preparando a região para o enxerto cutâneo posterior. Considera-se dentro das vantagens clínicas do uso de agentes enzimáticos à base de colagenase a

remoção do tecido necrótico e desvitalizado, aplicação sem dor, aumento de proliferação e migração de queratinócitos com mínima perda sanguínea[6].
Colônias de bactérias existentes em tecido necrótico podem lesar as metaloproteínas, afetando adversamente os componentes da matriz cicatricial, além de competir com recursos necessários para a cicatrização (como oxigênio e outros elementos constituintes)[7]. Marx Junior[8], estudando 32 pacientes portadores de feridas de diferentes etiologias, demonstrou o controle da infecção associada entre 3 e 5 dias com o uso da associação de colagenase e cloranfenicol, com cicatrização completa ocorrendo entre 6 e 45 dias.

Referências:

(1) Herman IM. Stimulation of human keratinocyte migration and proliferation in vitro: insights into the cellular responses to injury and wound healing. Wounds. 1996;8:33–42. Apud: Riley KR, Herman IM. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo. J Burns Wounds. 2005; 4:112-24.
(2) Smith RG. Enzymatic debriding agents: an evaluation of the medical literature. Ostomy Wound Manage. 2008;54(8):16-34.
(3) Miller JD, Carter E, Hatch DC, Zhubrak M, Giovinco NA, Armstrong DG. Use of collagenase ointment in conjunction with negative pressure wound therapy in the care of diabetic wounds: a case series of six patients. Diabet Foot Ankle. 2015;6:24999.
(4) Jung W, Winter H. Considerations for the use of clostridial collagenase in clinical practice. Clin Drug Invest. 1998; 15(3):245-52.
(5) Abramo AC, Viola JC. Ação da colagenase na recuperação das feridas de etiologia diversa. Rev Bras Cir. 1982;72(5):313-6..
(6) Riley KR, Herman IM. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo. J Burns Wounds. 2005; 4:112-24.
(7) Halim AS, Khoo TL, Mat Saad AZ. Wound bed preparation from a clinical perspective. Indian J Plast Surg. 2012;45(2):193–202.
(8) Marx C Jr. Colagenase no tratamento tópico de lesões diversas. Folha Med. 1982;84(6):463-8.

Uma diretriz norte-americana elaborada por equipe multidisciplinar envolvida no tratamento de feridas em solicitação a *Wound Healing Society* (WHS), publicada em 2006, recomendou, em nível de evidência II, para controle da infecção em úlceras relacionadas ao diabete, a remoção de todo tecido necrótico ou desvitalizado através de desbridamento (inclusive enzimático). Após desbridamento inicial deve-se planejar a manutenção da limpeza do leito da ferida[9]. Estudo retrospectivo com 64 pacientes com úlcera de pressão, sob tratamento combinado com colagenase e pressão negativa *vs* 47 pacientes sob pressão negativa apenas, demonstrou mudanças estatisticamente significantes em elementos chave da pontuação de BWAT (*Bates-Jensen Wound Assessment Tool*), com redução na velocidade para cicatrização e na redução do tecido necrótico no tratamento combinado[10]. Atualização das recomendações para o tratamento de úlcera venosa pela WHS em 2012, reportou o uso de colagenase como efetivo e bem tolerado em feridas crônicas, com melhora da cicatrização e redução dos custos relacionados ao cuidado[10]. Avaliação de resultados de desbridamento em 119 crianças com queimaduras de espessura média, sem infecção presente, que foram submetidas a tratamento com colagenase isolada, colagenase associada ao tratamento cirúrgico ou tratamento cirúrgico isolado, demonstrou redução em internação e transfusões no grupo com colagenase isolada[12].

Referências:

(9) Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, Crossland M, Franz M, Harkless L, et al. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. Wound Repair Regen. 2006;14(6):680-92.
(10) McCallon SK, Frilot C. A retrospective study of the effects of clostridial collagenase ointment and negative pressure wound therapy for the treatment of chronic pressure ulcers. Wounds. 2015;27(3):44-53.
(11) Tang JC, Marston WA, Kirsner RS. Wound Healing Society (WHS) venous ulcer treatment guidelines: what's new in five years? Wound Repair Regen. 2012;20(5):619-37.
(12) Özcan C, Ergün O, Celik A, Cördük N, Ozok G. Enzymatic debridement of burn wound with collagenase in children with partial-thickness burns. Burns. 2002;28(8):791-4.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A colagenase é uma preparação proteolítica enzimática obtida a partir de processos fermentativos da bactéria *Clostridium histolyticum*, constituída por uma série de peptidases, das quais o componente principal é a colagenase (EC 3.4.24.3). A colagenase tem a propriedade de decompor o colágeno em seu estado nativo, nas regiões helicoidais, e degrada o substrato N-carbobenzoxi-glicil-L-propil-glicil-glicil-L-propil-L-alanina.

A matéria prima colagenase utilizada para a produção de **Kollagenase® com cloranfenicol** provém da cepa T248 do *Clostridium histolyticum*. Esta cepa foi isolada e identificada a partir de amostras da biodiversidade brasileira, pelo Laboratório Cristália, seguindo criteriosa metodologia de fenotipagem e genotipagem de acordo com normas estabelecidas pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), endossado pelo Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN).

A colagenase do *Clostridium histolyticum* T248 é produzida sem o uso de insumos de origem animal.

O cloranfenicol é um antibiótico bacteriostático de amplo espectro derivado de *Streptomyces venezuelae*. É solúvel em água e propilenoglicol; muito solúvel em metanol, etanol, butanol e acetona; pouco solúvel em éter; insolúvel em benzeno. Quimicamente é conhecido por D-treo-Ndicloroacetil-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol. Seu peso molecular é 323,13 e sua fórmula molecular é $C_{11}H_{12}C_{l2}N_2O_5$. É utilizado na formulação para conter as infecções bacterianas locais que, secundariamente, podem estar presentes, sendo eficaz tanto contra bactérias Gram-positivas como Gram-negativas, incluindo *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter aerogenes (Aerobacter aerogenes), Klebsiella pneumoniae e Proteus species*. Em infecções dermatológicas graves, o cloranfenicol dermatológico deve ser associado ao uso sistêmico de agentes antibacterianos apropriados. Atividade antifúngica de cloranfenicol foi demonstrada *in vitro* por Joseph MRP e colegas que concluíram ser a atividade antifúngica de cloranfenicol comparável aos outros compostos antifúngicos avaliados como controle (caspofungina, cetoconazol e metronidazol)[13].

Referência:

(13) Joseph MR, Al-Hakami AM, Assiry MM, Jamil AS, Assiry AM, Shaker MA, et al. In vitro anti-yeast activity of chloramphenicol: A preliminary report. J Mycol Med. 2015;25(1):17-22.

Propriedades farmacodinâmicas

A cicatrização da ferida é acelerada se não houver tecido necrótico no ferimento. Há diferentes métodos de limpeza das feridas.

A aplicação dermatológica de enzimas hidrolíticas é um método não traumático. A colagenase é indicada para o desbridamento de feridas, digerindo e removendo o tecido necrótico e, consequentemente, facilitando o processo de cicatrização. O tecido necrótico está fixado à superfície da ferida através de filamentos de colágeno e só pode ser removido após a digestão desses filamentos. Colagenases são as únicas enzimas proteolíticas capazes de digerir filamentos de colágeno natural. Essas enzimas atacam a região apolar das fibras de colágeno, que são formadas por sucessivos tripeptídeos com sequência específica de aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina ou outro aminoácido.

Através da clivagem da região apolar, a fibra colágena é quebrada em peptídeos com alto peso molecular, que podem ser completamente digeridos por peptidases específicas para colágeno e proteases não específicas.

Devido a sua especificidade pelo substrato, a colagenase não afeta proteínas fibrosas ou globulares.

A colagenase contribui para a formação de tecido de granulação e subsequente reepitelização. O colágeno de tecido sadio ou do tecido de granulação recentemente formado não é afetado pela colagenase.

O uso do agente enzimático associado ao antibiótico tem a intenção de realizar os tratamentos anti-infeccioso e desbridante simultaneamente. Vale ressaltar que o uso de pomada de colagenase com cloranfenicol não exclui o uso de antibióticos sistêmicos, quando a gravidade da infecção assim o exigir.

A limpeza completa da lesão ocorre num período de 1 a 14 dias, sendo que na maioria dos casos a ação da pomada torna-se evidente nos primeiros seis dias de tratamento.

O efeito ótimo da colagenase se dá após 8 a 12 horas da aplicação e tem a duração de até 24 horas.

Não se dispõe de informações sobre a absorção da colagenase através da pele com concentrações nos líquidos orgânicos associadas a efeitos terapêuticos e/ou tóxicos, grau de ligação às proteínas plasmáticas, grau de receptação por algum órgão em particular, ou pelo feto, e sobre a passagem através da barreira hemoliquórica.

Dados pré-clínicos de segurança

Toxicologia

Do ponto de vista toxicológico, a colagenase é bem tolerada. Dificilmente há alguma toxicidade aguda; a pele e mucosa saudáveis não são significantemente afetadas. Nenhum sinal de potencial alergênico ou intolerabilidade sistêmica foi observado depois da aplicação dermatológica na pele intacta ou com ferimentos.

De acordo com resultados de estudos imunológicos, não há evidências de absorção sistêmica de colagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração. Portanto, não foram desenvolvidos extensos estudos toxicológicos. Estudos de reprodução, mutagenicidade e carcinogênese não foram realizados.

Lee e Ambrus, publicaram a avaliação de formação de anticorpos anti-colagenase, através de estudo em animais, cabra, ovelha e macaco (*Macaca arctoides*), após injeções semanais (até cinco semanas), em dois locais, de preparado de colagenase. Foram colhidas amostras plasmáticas basais e semanais com os seguintes encontros em títulos de anticorpos: macaco (1:8), cabra (1:4) e ovelha (1:32), sendo considerada reagente padrão, a titulação obtida em ovelha. Prosseguiram o estudo com aplicações diárias (4 semanas) de colagenase, pomada, em macacos e amostras séricas foram coletadas antes do início de tratamento, duas horas após e 1 semana após o final de tratamento. Os autores relataram, em seus resultados, a ausência de colagenase 2 horas após a última administração e ausência de anticorpos anti-colagenase em 1 semana. Estes encontros levaram à observação dos autores do baixo risco de reações anafilactoides pelo uso da colagenase. Os autores também relatam a coleta de amostras de sangue de 10 pacientes tratados com colagenase antes do tratamento e após 6 a 30 dias do final de tratamento e, novamente, não demonstraram colagenase circulante ou anticorpos anticolagenase[14].

Referência:

(14) Lee LK, Ambrus JL. Collagenase therapy for decubitus ulcers. Geriatrics. 1975;30(5):91-3, 97-8.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Kollagenase® com cloranfenicol (colagenase com cloranfenicol) é contraindicada:
- a pacientes com hipersensibilidade à colagenase, ao cloranfenicol ou a qualquer outro componente da formulação;
- a pacientes com doença hematológica presente ou anterior (ex.: panmielopatia e icterícia hemolítica);
- a pacientes com queimaduras extensas.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se não houver melhora em até 14 dias, o tratamento com **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) deve ser descontinuado.

A faixa de pH ótimo da colagenase situa-se entre 6 e 8. Condições de pH mais baixo ou mais alto diminuem a atividade enzimática e devem ser tomadas precauções apropriadas. A atividade enzimática também é afetada adversamente por detergentes e íons de metais pesados, tais como mercúrio e prata, que são utilizados em alguns antissépticos. Assim, deve-se evitar o uso de compressas contendo íons metálicos ou soluções ácidas que baixam o pH. Quando se suspeitar que tais agentes foram utilizados, o local deve ser cuidadosamente limpo por lavagens repetidas com soro fisiológico estéril antes da aplicação da pomada. Soluções de limpeza tais como peróxido de hidrogênio, líquido de Dakin e soro fisiológico estéril são compatíveis com colagenase.
Com a finalidade de evitar a possibilidade de infecção ou reinfecção, recomenda-se observar higiene pessoal rigorosa durante o procedimento de desbridamento de feridas. Antes da aplicação, deve-se fazer a limpeza do local com soro fisiológico estéril, removendo-se todo o material necrótico e exsudatos, que impedem a cicatrização. A limpeza do local da aplicação potencializará a ação da enzima.

A pomada deve ser aplicada, cuidadosamente, dentro da área lesada. Um leve eritema transitório tem sido notado no tecido circundante, particularmente quando a aplicação da pomada não é restrita à ferida.

Deverá ser evitado contato do medicamento com os olhos e com a mucosa da cavidade oral. **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) não deve ser utilizada por outras vias que não a indicada. Uma vez que a enzima é uma proteína, pode ocorrer sensibilização após o uso prolongado.

O uso de antibióticos por tempo prolongado pode facilitar a proliferação de micro-organismos não sensíveis, incluindo fungos. Caso isto ocorra, deve-se descontinuar o tratamento e tomar as medidas adequadas.

A absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída após aplicação dermatológica. Deve ser evitada a administração concomitante de cloranfenicol com agentes mielossupressores.

Pacientes debilitados devem ser monitorados para infecções bacterianas sistêmicas devido à possibilidade teórica de que enzimas desbridantes possam aumentar o risco de bacteremia.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso na gravidez: como não foram realizados estudos em mulheres grávidas, apesar de não haver evidências de efeito teratogênico, colagenase só deve ser administrada nos primeiros três meses de gravidez quando estritamente indicada. O cloranfenicol atravessa a placenta. Não foram realizados estudos controlados sobre a segurança e eficácia do cloranfenicol durante a gestação. O uso deste medicamento durante o trabalho de parto e em recém-nascidos a termo pode representar um risco adicional para a criança.
Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso na lactação: como a colagenase não atravessa a circulação sistêmica, a excreção no leite materno é improvável. Já o cloranfenicol aplicado topicamente (em preparações de uso otológico) é absorvido e passa para o leite materno. Não se recomenda o uso de **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) durante o aleitamento.

Uso pediátrico: recomenda-se cautela ao administrar o cloranfenicol em recém-nascidos a termo e em prematuros para evitar toxicidade, incluindo a síndrome cinzenta. Os níveis séricos de cloranfenicol devem ser monitorados quando possível. Não existem, até o momento, restrições ou recomendações especiais para o uso de colagenase por pacientes pediátricos. A utilização fica a critério e orientação médica.

Uso em idosos: não existem, até o momento, restrições ou recomendações especiais para o uso por pacientes idosos.

Uso em pacientes diabéticos: não há restrições para o uso em pacientes diabéticos. **Advertência: o procedimento de umidificação de gangrenas secas deve ser realizado com rígido acompanhamento e cautela pelo risco de conversão para gangrena úmida.**

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas: é improvável que **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) exerça algum efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de outros medicamentos e soluções de uso dermatológico pode diminuir a eficácia terapêutica da **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol).

Kollagenase® com cloranfenicol (colagenase com cloranfenicol) não deve ser utilizada na presença de antissépticos, metais pesados, detergentes, hexaclorofeno, sabões ou soluções ácidas (como a solução de Burow), pois a atividade da colagenase será inibida. Tirotricina, gramicidina e tetraciclinas não devem ser utilizadas localmente com colagenase. Quando se suspeitar que tais agentes foram utilizados, o local deve ser cuidadosamente limpo por lavagens repetidas com soro fisiológico estéril antes da aplicação da pomada. A colagenase é compatível com peróxido de hidrogênio, líquido de Dakin e soro fisiológico estéril.

Foram relatadas interações entre o cloranfenicol e outras substâncias, sendo o potencial significado clínico não estabelecido em relação ao uso dermatológico da pomada **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) . São elas: alfentanil, clorpropamida, fenitoína, tolbutamida, varfarina, fenobarbital (diminui o metabolismo dessas substâncias e aumenta sua concentração plasmática), rifampicina (aumenta o metabolismo do cloranfenicol), vitamina B12, preparações contendo ferro ou agentes mielossupressores (aumenta o grau de supressão da medula óssea).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Kollagenase® com cloranfenicol (colagenase com cloranfenicol) deve ser armazenada dentro da sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30ºC). Fechar a bisnaga após o uso.

Prazo de validade
Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir de sua data de fabricação impressa na embalagem.
Após aberto, válido por 50 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Por segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas
Kollagenase® com cloranfenicol (colagenase com cloranfenicol) apresenta-se como uma pomada macia, homogênica, isenta de grumos e partículas estranhas, de cor branca a levemente castanho, com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve-se fazer rigorosa higiene local antes da utilização do medicamento.
Recomenda-se aplicar a pomada, cuidadosamente, dentro da área lesada.
Uso dermatológico. Evitar contato com os olhos e com a mucosa da cavidade oral.
A finalidade do uso de **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) é de desbridamento enzimático de lesões superficiais e antibioticoterapia dermatológica.

Para obter sucesso no tratamento, deve ser observado o seguinte:

1. **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) deve ter um contato pleno com toda a área lesada; a pomada deve ser aplicada uniformemente, com espessura de cerca de 2 mm, uma vez ao dia. Não há uma dose fixa do medicamento, uma vez que a dose a ser utilizada depende do tamanho da lesão. O efeito nas crostas necróticas é mais eficaz, abrindo-se um corte no centro e em alguns casos nas margens, seguido de aplicação da pomada, tanto por baixo da crosta como por cima.
2. O tratamento de úlceras varicosas pode ser facilitado pelo uso de uma bandagem comprimindo o local e, em casos de distúrbios de circulação sanguínea, úlceras diabéticas ou de causa neurológica, pelo tratamento adequado com medicamentos. Para garantir sucesso no tratamento enzimático da ferida com **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol), o local deve estar úmido o suficiente durante o tratamento; desta forma, não se deve procurar secar a lesão, pois a presença de umidade aumenta a atividade enzimática. Material necrótico completamente seco ou duro deve ser amolecido primeiramente, por meio de compressas úmidas. Após a aplicação da pomada, cobrir a lesão com gaze e umedecê-la com água destilada ou soro fisiológico estéril. **Advertência ao paciente diabético:** o procedimento de umidificação de gangrenas secas deve ser realizados com rígido acompanhamento e cautela, pelo risco de conversão para gangrena úmida.
3. O curativo com **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) deve ser trocado diariamente. Em alguns casos, para o aumento da atividade enzimática, a aplicação da pomada duas vezes ao dia pode ser necessária. A aplicação de uma grande quantidade do medicamento não é necessária e não irá melhorar o processo de limpeza da ferida.
4. Antes de aplicar **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol), todo material necrótico desprendido deve ser removido com uma gaze embebida em soro fisiológico estéril ou em outra solução compatível (a critério médico), seguida da aplicação de soro fisiológico estéril. Isto se faz também através de pinça, espátula ou por lavagem, tendo o cuidado de não utilizar detergente ou sabões.
5. Cobrir as bordas das feridas com pasta de óxido de zinco ou outra semelhante, rotineiramente ou quando irritadas.
6. O tratamento com **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) deve ser finalizado quando a retirada do tecido necrótico for completada, o tecido de granulação estiver bem estabelecido e o local da ferida estiver limpo. Na maioria dos casos a ação da pomada torna-se evidente nos primeiros 06 (seis) dias de tratamento.
7. Se não houver melhora em até 14 dias, o tratamento com **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) deve ser descontinuado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): ardência e dor.
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): prurido e eritema.
Reações com frequência desconhecida: irritação, eczema, hiperemia local e reações de hipersensibilidade.

Discrasias sanguíneas, incluindo hipoplasia da medula óssea, anemia aplástica, trombocitopenia e granulocitopenia, foram relatados após o uso prolongado de cloranfenicol dermatológico. Hepatite e angioedema foram descritos em casos isolados. Entretanto, merece destaque o artigo de revisão de literatura e registro dos eventos adversos pelo Comitê de Segurança de Medicamentos da Escócia em relação ao uso dermatológico, oftalmológico, de cloranfenicol, por Walker S e colegas. A conclusão dos autores, pela falta de evidência em toxicidade sistêmica seguida ao uso dermatológico, oftalmológico, de cloranfenicol, se baseou em total anual de 400.000 prescrições além de outros estudos epidemiológicos (Tailândia, Holanda) com os mesmos encontros[15].

Referência:

(15) Walker S, Diaper CJ, Bowman R, Sweeney G, Seal DV, Kirkness CM. Lack of evidence for systemic toxicity following topical chloramphenicol use. Eye. 1998;12:875-9.

Foi relatado um caso de manifestação sistêmica de hipersensibilidade à colagenase em um paciente tratado por mais de um ano com uma combinação de colagenase e cortisona. A presença de cloranfenicol aumenta o risco de reação alérgica local, relatada em ensaios clínicos.

Nos casos de reações adversas graves, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

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

10. SUPERDOSE

Em estudos e uso clínico, não foram observadas reações sistêmicas ou locais atribuídas à superdose. Não há evidências de absorção sistêmica da colagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração.
A absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída após a aplicação dermatológica, porém é pouco provável que ocorra superdose com o uso dermatológico do medicamento.
A ação da enzima é interrompida, se isto for desejável, pela aplicação da solução de Burow USP (pH 3,6 – 4,4) à lesão.
Não foram relatadas manifestações tóxicas com a ingestão acidental. Em caso de ingestão acidental de colagenase com cloranfenicol pomada, provocar vômito pode ser útil e, se necessário, lavagem gástrica.
A superdose de cloranfenicol (concentrações plasmáticas acima de 30 mcg/mL) aumenta o risco de depressão da medula óssea e de “síndrome cinzenta” (tonalidade azulada da pele, alterações da pressão sanguínea e da frequência cardíaca, problemas para se alimentar, respiração irregular, fezes esverdeadas, distensão gástrica com ou sem vômitos).

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

III - DIZERES LEGAIS

MS Nº 1.0298.0505

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP
CNPJ Nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

R_0505_01

Anexo B

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	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
25/04/2021	----	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	------	------	------	------	9 – Reações Adversas (Vigimed)	VPS	Pomada Ginecológica 0,6 U/G + 0,01 G/G
12/11/2019	3123202/19-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Pomada Ginecológica 0,6 U/G + 0,01 G/G

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

GINOKOLLAGENASE®

colagenase com cloranfenicol

Pomada ginecológica

0,6 U/g + 0,01 g/g

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ **Unidade IV -** Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-872C
☐ **Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
☐ **Unidade V - Divisão Latinofarma** – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

GinoKollagenase®
colagenase 0,6 U/g + cloranfenicol 0,01 g/g

APRESENTAÇÕES
Pomada ginecológica

Embalagem contendo 1 bisnaga de alumínio de 30 g + 06 aplicadores.

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada grama contém:
colagenase.....0,6 U
cloranfenicol.....0,01 g
veículo q.s.p.....1,0 g
(veículo: petrolato líquido, petrolato branco).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GinoKollagenase® (colagenase com cloranfenicol) é destinada ao desbridamento de tecidos necróticos ou restos de tecidos em situações como: pós-operatórios de cirurgias ou intervenções ginecológicas referentes ao colo uterino e mucosa vaginal (por exemplo, cauterizações uterinas, episiorrafias e colpoperineorrafias), em casos de cervicites (por exemplo, erosivas e pós-parto) e vaginites (por exemplo, ulcerativas).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos *in vitro* e *in vivo* demostram a liquefação do tecido necrótico sem comprometimento do tecido de granulação[1,2]. A seletividade da colagenase derivada do *Clostridium histolyticum* pode ser atribuída, fisiologicamente, à presença de bainhas de glicosaminoglicanas presentes no colágeno intacto que atuam como uma barreira impedindo seu rompimento e ultrapassagem além do tecido necrótico/desvitalizado pela colagenase. Desta forma, compreende-se a efetividade com especificidade apenas para fibras de colágeno não viáveis da colagenase de *Clostridium histolyticum*, preservando o tecido viável de colágeno, e, portanto, favorecendo a cicatrização[3].

Artigo de revisão evidenciou as vantagens da colagenase na prática clínica: remove seletivamente o tecido morto pela clivagem de filamentos de colágeno; procedimento indolor sem sangramento,; pode ser utilizado em instalações de cuidados ~~a~~ em longo prazo e em atendimento domiciliar; pode ser usado em combinação com desbridamento mecânico; aumenta a formação de tecido de granulação; promove a atração de células inflamatórias e fibroblastos para a ferida[4]. Abramo e Viola[5], em estudo com 25 pacientes com lesões cutâneas de diferentes etiologias, demonstraram em seus resultados que a colagenase facilitou o processo de epitelização espontânea da área, preparando a região para o enxerto cutâneo posterior. Considera-se dentro das vantagens clínicas do uso de agentes enzimáticos à base de colagenase a remoção do tecido necrótico e desvitalizado, aplicação sem dor, aumento de proliferação e migração de queratinócitos com mínima perda sanguínea[6].

Colônias de bactérias existentes em tecido necrótico podem lesar as metaloproteínas, afetando adversamente os componentes da matriz cicatricial, além de competir com recursos necessários para a cicatrização (como oxigênio e outros elementos constituintes)[7]. Marx Junior[8], estudando 32 pacientes portadores de feridas de diferentes

etiologias, demonstrou o controle da infecção associada entre 3 e 5 dias com o uso da associação de colagenase e cloranfenicol, com cicatrização completa ocorrendo entre 6 e 45 dias.

Um pH vaginal em torno de 4,5 é consistente com níveis séricos de estradiol, pré-menopausais, na ausência de patógenos bacterianos. A elevação do pH em torno de 5,0 a 6,5 sugere o diagnóstico de infecção bacteriana ou a redução de estradiol sérico, com recomendação de se prosseguir à cultura da secreção vaginal. Valores de pH em torno de 6,0 a 7,5, na ausência de patógenos bacterianos, são fortemente sugestivos de menopausa. Entre 80-90% das pacientes com vaginite bacteriana apresentam pH $\geq$ 4,5.[9,10]

Aldunate et al (2015) discorrem sobre a diferença entre condições saudáveis onde a produção de ácido láctico acidifica o meio vaginal (pH <4,5) e em situações de disbiose. Em vaginites bacterianas, há desbalanço da microbiota vaginal; com aumento de crescimento de bactérias e aumento de pH (valores > 4,5) geram-se fatores de virulência, comprometendo a integridade da barreira epitelial, degradando mucina e propiciando ambiente pró-inflamatório[11].

Após eletrocauterização de lesão cervical vários eventos histológicos são descritos e, particularmente no trabalho de Reid et al (1967) se descrevem as alterações no pH. O pH do colo uterino, pós-procedimento de cauterização, foi medido em 6 áreas avaliadas conforme resultados em tabela abaixo. O autor demonstrou a regeneração epitelial ao procedimento de cauterização, considerando a alteração de pH encontrada[12].

Tabela 1: pH em diversas áreas de 9 cérvices no 10º dia após a eletrocauterização

Área	*pH médio (range)*	
Fórnix vaginal	6,1	(5,6-6,7)
Canal cervical	7,3	(7,0-7,6)
Superfície da área cauterizada	7,7	(7,3-8,2)
Abaixo da área cauterizada	7,4	(7,1-7,7)
Junção entre tecido cauterizado e não cauterizado		
3 mm do lado cauterizado	7,6	(7,3-7,9)
3 mm do lado não cauterizado	7,0	(6,5-7,3)

Extraída e adaptada de: Reid et al[12].

Martins (1990) ressalta que tanto o colo uterino no local da cauterização como o fundo do saco vaginal mostram um pH com tendência à alcalinidade. Conclui pela não obrigatoriedade de se realizar procedimentos de alcalinização, inclusive citando que, mesmo entre intervalos da alcalinização, a enzima exibia atividade normal[13].

Oitenta pacientes foram analisadas após procedimento de cauterização, sendo cinquenta submetidas ao tratamento com colagenase e cloranfenicol e 30 pacientes a soro fisiológico apenas. O grupo tratado com colagenase apresentou cicatrização mais rápida, em torno de 25,2 dias em comparação ao grupo controle (35 dias)[14]. Em outro estudo com 50 pacientes apresentando ulceração (27 pacientes) ou erosão de colo uterino (23 pacientes) empregou-se a colagenase tópica associada à antibioticoterapia oral, com 94% dos resultados do desbridamento definidos como bons pelo autor[15].

Referências:

(1) Herman IM. Stimulation of human keratinocyte migration and proliferation in vitro: insights into the cellular responses to injury and wound healing. Wounds. 1996;8:33–42. Apud: Riley KR, Herman IM. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo. J Burns Wounds. 2005; 4:112-24.

(2) Smith RG. Enzymatic debriding agents: an evaluation of the medical literature. Ostomy Wound Manage. 2008;54(8):16-34.

(3) Miller JD, Carter E, Hatch DC, Zhubrak M, Giovinco NA, Armstrong DG. Use of collagenase ointment in

conjunction with negative pressure wound therapy in the care of diabetic wounds: a case series of six patients. Diabet Foot Ankle. 2015;6:24999.

(4) Jung W, Winter H. Considerations for the use of clostridial collagenase in clinical practice. Clin Drug Invest. 1998; 15(3):245-52.

(5) Abramo AC, Viola JC. Ação da colagenase na recuperação das feridas de etiologia diversa. Rev Bras Cir. 1982;72(5):313-6.

(6) Riley KR, Herman IM. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo. J Burns Wounds. 2005; 4:112-24.

(7) Halim AS, Khoo TL, Mat Saad AZ. Wound bed preparation from a clinical perspective. Indian J Plast Surg. 2012;45(2):193–202.

(8) Marx C Jr. Colagenase no tratamento tópico de lesões diversas. Folha Med. 1982;84(6):463-8.

(9) Caillouette JC, Sharp CF Jr, Zimmerman GJ, Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. Am J Obstet Gynecol. 1997;176(6):1270-7.

(10) Egan ME, Lipsky MS. Diagnosis of vaginitis. Am Fam Physician. 2000;62(5):1095-104.

(11) Aldunate M, Srbinovski D, Hearps AC, Latham CF, Ramsland PA, Gugasyan R, Cone RA, Tachedjian G. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. Front Physiol. 2015;6:164.

(12) Reid BL, Singer A, Coppleson M. The process of cervical regeneration after electrocauterization. II. Histochemical, autoradiographic and pH study. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1967;7(3):136-43.

(13) Martins AD. Colagenase óvulos na pós-cauterização do colo uterino. J Bras Gin. 1990;100(8);257-60.

(14) Martins A, Polisseni AA. Tratamento tópico após cauterização do colo uterino com um agente enzimático. J Bras Ginecol. 1981;91(2):141-4.

(15) Martín CV. Utilidad de la colagenasa en procesos inflamatorios de tipo ulcerativo o erosionado del cuello uterino. Rev Colomb Obstet Ginecol 1983;34(1):44-50.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A colagenase é uma preparação proteolítica enzimática obtida a partir de processos fermentativos da bactéria *Clostridium histolyticum*, constituída por uma série de peptidases, das quais o componente principal é a colagenase (EC 3.4.24.3). A colagenase tem a propriedade de decompor o colágeno em seu estado nativo, nas regiões helicoidais, e degrada o substrato N-carbobenzoxi-glicil-L-propil-glicil-glicil-L-propil-L-alanina.

A matéria prima colagenase utilizada para a produção de **GinoKollagenase®** provém da cepa T248- do *Clostridium. histolyticum*. Esta cepa foi isolada e identificada a partir de amostras da biodiversidade brasileira, pelo Laboratório Cristália, seguindo criteriosa metodologia de fenotipagem e genotipagem de acordo com normas estabelecidas pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), endossado pelo Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN).

A colagenase do *Clostridium histolyticum* T248 é produzida sem o uso de insumos de origem animal.

O cloranfenicol é um antibiótico bacteriostático de amplo espectro derivado de *Streptomyces venezuelae*. É solúvel em água e propilenoglicol; muito solúvel em metanol, etanol, butanol e acetona; pouco solúvel em éter; insolúvel em benzeno. Quimicamente é conhecido por D-treo-Ndicloroacetil-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-

propanodiol. Seu peso molecular é 323,13 e sua fórmula molecular é $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$. É utilizado na formulação para conter as infecções bacterianas locais que, secundariamente, podem estar presentes, sendo eficaz tanto contra bactérias Gram-positivas como Gram-negativas, incluindo *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter aerogenes (Aerobacter aerogenes), Klebsiella pneumoniae e Proteus species*. Em infecções dermatológicas graves, o cloranfenicol tópico deve ser associado ao uso sistêmico de agentes antibacterianos apropriados. Atividade antifúngica de cloranfenicol foi demonstrada *in vitro* por Joseph MRP e colegas que concluíram ser a atividade antifúngica de cloranfenicol comparável aos outros compostos antifúngicos avaliados como controle (caspofungina, cetoconazol e metronidazol)[16].

Referência:
(16) Joseph MR, Al-Hakami AM, Assiry MM, Jamil AS, Assiry AM, Shaker MA, et al. In vitro anti-yeast activity of chloramphenicol: A preliminary report. J Mycol Med. 2015;25(1):17-22.

Propriedades farmacodinâmicas

A cicatrização da ferida é acelerada se não houver tecido necrótico no ferimento. Há diferentes métodos de limpeza das feridas.

A aplicação tópica de enzimas hidrolíticas é um método não traumático. A colagenase é indicada para o desbridamento de feridas, digerindo e removendo o tecido necrótico e, consequentemente, facilitando o processo de cicatrização. O tecido necrótico está fixado à superfície da ferida através de filamentos de colágeno e só pode ser removido após a digestão desses filamentos. Colagenases são as únicas enzimas proteolíticas capazes de digerir filamentos de colágeno natural. Essas enzimas atacam a região apolar das fibras de colágeno, que são formadas por sucessivos tripeptídeos com sequência específica de aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina ou outro aminoácido.

Através da clivagem da região apolar, a fibra colágena é quebrada em peptídeos com alto peso molecular, que podem ser completamente digeridos por peptidases específicas para colágeno e proteases não específicas.

Devido a sua especificidade pelo substrato, a colagenase não afeta proteínas fibrosas ou globulares.

A colagenase contribui para a formação de tecido de granulação e subsequente reepitelização. O colágeno de tecido sadio ou do tecido de granulação recentemente formado não é afetado pela colagenase.

O uso do agente enzimático associado ao antibiótico tem a intenção de realizar os tratamentos anti-infeccioso e desbridante simultaneamente. Vale ressaltar que o uso de pomada de colagenase com cloranfenicol não exclui o uso de antibióticos sistêmicos, quando a gravidade da infecção assim o exigir.

A limpeza completa da lesão ocorre num período de 1 a 14 dias, sendo que na maioria dos casos a ação da pomada torna-se evidente nos primeiros seis dias de tratamento.

O efeito ótimo da colagenase se dá após 8 a 12 horas da aplicação e tem a duração de até 24 horas.

Não se dispõe de informações sobre a absorção da colagenase através da pele com concentrações nos líquidos orgânicos associadas a efeitos terapêuticos e/ou tóxicos, grau de ligação às proteínas plasmáticas, grau de receptação por algum órgão em particular, ou pelo feto, e sobre a passagem através da barreira hemoliquórica.

Dados pré-clínicos de segurança Toxicologia

Do ponto de vista toxicológico, a colagenase é bem tolerada. Dificilmente há alguma toxicidade aguda; a pele e mucosa saudáveis não são significantemente afetadas. Nenhum sinal de potencial alergênico ou intolerabilidade sistêmica foi observado depois da aplicação tópica na pele intacta ou com ferimentos.

De acordo com resultados de estudos imunológicos, não há evidências de absorção sistêmica de colagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração. Portanto, não foram desenvolvidos extensos estudos

toxicológicos. Estudos de reprodução, mutagenicidade e carcinogênese não foram realizados.

Lee e Ambrus, publicaram a avaliação de formação de anticorpos anti-colagenase, através de estudo em animais, cabra, ovelha e macaco (*Macaca arctoides*), após injeções semanais (até cinco semanas), em dois locais, de preparado de colagenase. Foram colhidas amostras plasmáticas basais e semanais com os seguintes encontros em títulos de anticorpos: macaco (1:8), cabra (1:4) e ovelha (1:32), sendo considerada reagente padrão, a titulação obtida em ovelha. Prosseguiram o estudo com aplicações diárias (4 semanas) de colagenase, pomada, em macacos e amostras séricas foram coletadas antes do início de tratamento, duas horas após e 1 semana após o final de tratamento. Os autores relataram, em seus resultados, a ausência de colagenase 2 horas após a última administração e ausência de anticorpos anti-colagenase em 1 semana. Estes encontros levaram à observação dos autores do baixo risco de reações anafilactoides pelo uso da colagenase. Os autores também relatam a coleta de amostras de sangue de 10 pacientes tratados com colagenase antes do tratamento e após 6 a 30 dias do final de tratamento e, novamente, não demonstraram colagenase circulante ou anticorpos anticolagenase.[17]

Referência:

(17) Lee LK, Ambrus JL. Collagenase therapy for decubitus ulcers. Geriatrics. 1975;30(5):91-3, 97-8.

4. CONTRAINDICAÇÕES

GinoKollagenase® (colagenase com cloranfenicol) é contraindicada:
- a pacientes com hipersensibilidade à colagenase, ao cloranfenicol ou a qualquer outro componente da formulação;
- a pacientes com doença hematológica presente ou anterior (ex.: panmielopatia e icterícia hemolítica);

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se não houver melhora em até 14 dias, o tratamento com **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) deve ser descontinuado.

A faixa de pH ótimo da colagenase situa-se entre 6 e 8, faixa condizente com o pH apresentado em situações não fisiológicas (vaginites, cervicites e pós-cauterização, por exemplo). Condições de pH mais baixo ou mais alto diminuem a atividade enzimática e devem ser tomadas precauções apropriadas. A atividade enzimática também é afetada adversamente por detergentes e íons de metais pesados, tais como mercúrio e prata, que são utilizados em alguns antissépticos. Assim, deve-se evitar o uso de compressas contendo íons metálicos ou soluções ácidas que baixam o pH. Quando se suspeitar que tais agentes foram utilizados, o local deve ser cuidadosamente limpo por lavagens repetidas com soro fisiológico estéril antes da aplicação da pomada.

Com a finalidade de evitar a possibilidade de infecção ou reinfecção, recomenda-se observar higiene pessoal rigorosa durante o procedimento de desbridamento de feridas. Antes da aplicação, recomenda-se limpeza do local com soro fisiológico estéril, removendo-se todo o material necrótico e exsudatos, que impedem a cicatrização. A limpeza do local da aplicação potencializará a ação da enzima.

GinoKollagenase® (colagenase com cloranfenicol) deve ser introduzida cuidadosamente na vagina com auxílio do aplicador, o mais profundamente possível. Durante o tratamento com **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) recomenda-se que a paciente seja instruída a não utilizar ducha vaginal e não manter relações sexuais.

Um leve eritema transitório tem sido notado no tecido circundante, no uso tópico da colagenase, particularmente quando a aplicação da pomada não é restrita à ferida.

Deverá ser evitado contato do medicamento com os olhos e com a mucosa da cavidade oral. **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) não deve ser utilizada por outras vias que não a indicada. Uma vez que a enzima é uma proteína, pode ocorrer sensibilização após o uso prolongado.

O uso de antibióticos por tempo prolongado pode, facilitar a proliferação de micro-organismos não sensíveis, incluindo fungos.
Caso isto ocorra, deve-se descontinuar o tratamento e tomar as medidas adequadas.

A absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída após aplicação vaginal. Deve ser evitada a administração concomitante de cloranfenicol com agentes mielossupressores.

Pacientes debilitadas devem ser monitoradas para infecções bacterianas sistêmicas devido à possibilidade teórica de enzimas desbridantes poderem aumentar o risco de bacteremia.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso na gravidez: como não foram realizados estudos em mulheres grávidas e a absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída (o cloranfenicol atravessa a placenta), **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) não deve ser utilizado durante a gestação. O uso deste medicamento durante o trabalho de parto pode representar um risco adicional para a criança.
Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso na lactação: como a colagenase não atravessa a circulação sistêmica, a excreção no leite materno é improvável. Já o cloranfenicol aplicado topicamente (em preparações de uso otológico) é absorvido e passa para o leite materno. Não se recomenda o uso de **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) durante o aleitamento.

Uso pediátrico: não há justificativa, baseando-se na indicação do produto, para o uso desta apresentação em crianças.

Sexo masculino: não há justificativa, baseando-se na indicação terapêutica e via de administração do produto, para uso de **GinoKollagenase®** em homens.

Uso em idosos: não existem, até o momento, restrições ou recomendações especiais para o uso por pacientes idosos.

Uso em pacientes diabéticos: não há restrições para o uso em pacientes diabéticos.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas: é improvável que **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) exerça algum efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de outros medicamentos e soluções tópicas pode diminuir a eficácia terapêutica da **GinoKollagenase®** (colagenase e cloranfenicol).

GinoKollagenase® (colagenase com cloranfenicol) não deve ser utilizada na presença de antissépticos, metais pesados, detergentes, hexaclorofeno, sabões ou soluções ácidas (como a solução de Burow), pois a atividade da colagenase será inibida. Tirotricina, gramicidina e tetraciclinas não devem ser utilizadas localmente com colagenase. Quando se suspeitar que tais agentes foram utilizados, o local deve ser cuidadosamente limpo por lavagens repetidas com soro fisiológico estéril antes da aplicação da pomada. A colagenase é compatível com peróxido de hidrogênio, líquido de Dakin e soro fisiológico estéril.
Foram relatadas interações entre o cloranfenicol e outras substâncias, sendo o potencial significado clínico não estabelecido em relação ao uso vaginal da pomada de **GinoKollagenase®** (colagenase e cloranfenicol). São elas: alfentanil, clorpropamida, fenitoína, tolbutamida, varfarina, fenobarbital (diminui o metabolismo dessas substâncias e aumenta sua concentração plasmática), rifampicina (aumenta o metabolismo do cloranfenicol), vitamina B12, preparações contendo ferro ou agentes mielossupressores (aumenta o grau de supressão da medula óssea).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

GinoKollagenase® (colagenase com cloranfenicol) deve ser armazenada dentro da sua embalagem original. Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30ºC. Fechar a bisnaga após o uso.

Prazo de validade
Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses a partir de sua data de fabricação impressa na embalagem. Após aberto, válido por 50 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Por segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas
GinoKollagenase® (colagenase com cloranfenicol) apresenta-se como uma pomada macia, isenta de grumos e partículas estranhas, de cor branca a levemente castanho, com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve-se fazer rigorosa higiene local antes da utilização do medicamento.
Recomenda-se introduzir a pomada cuidadosamente na vagina com auxílio do aplicador, o mais profundamente possível. Uso vaginal. Evitar contato com os olhos e com a mucosa da cavidade oral.

A finalidade do uso de **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) é de desbridamento enzimático à antibioticoterapia tópica.

Posologia
Não é necessário aplicar uma quantidade de produto maior do que a indicada, pois o processo de desbridamento não será mais eficaz.

Para obter sucesso no tratamento, deve ser observado o seguinte:
1. Cervicite e vaginite discretas:

Introduzir na vagina, todas as noites ao deitar, aproximadamente 5 g de pomada. O tratamento deverá continuar até acabar o conteúdo de uma ou duas bisnagas de 30 g (cerca de 6 a 12 aplicações), segundo critério médico.
2. Cervicite e vaginite graves:

O tratamento deve ser iniciado por ocasião da primeira consulta da paciente ao médico, pela aplicação intravaginal do conteúdo de toda a bisnaga, tamponando-se depois o canal vaginal. O tamponamento deve ser retirado no dia seguinte. Outras aplicações podem ser necessárias a critério médico.

Instruções para uso do aplicador:
1. Retire a tampa da bisnaga. Perfure o selo com a tampa.
2. Encaixe o aplicador fechado na bisnaga.
3. Mantendo o conjunto em posição vertical, aperte a base da bisnaga até que o êmbolo tenha saído completamente.
4. Destaque o aplicador e feche novamente a bisnaga.
5. Introduza o aplicador na vagina o mais profundamente possível e pressione o êmbolo para dentro até completo esvaziamento. Após a utilização, o aplicador pode ser descartado.

Se não houver melhora em até 14 dias, o tratamento com **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) deve

ser descontinuado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): ardência e dor.
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): prurido e eritema.
Reações adversas com frequência desconhecida: irritação, eczema, hiperemia local e reações de hipersensibilidade.

Discrasias sanguíneas, incluindo hipoplasia da medula óssea, anemia aplástica, trombocitopenia e granulocitopenia, foram relatados após o uso prolongado de cloranfenicol tópico. Hepatite e angioedema foram descritos em casos isolados. Entretanto, merece destaque o artigo de revisão de literatura e registro dos eventos adversos pelo Comitê de Segurança de Medicamentos da Escócia em relação ao uso tópico, oftalmológico, de cloranfenicol, por Walker S e colegas. A conclusão dos autores, pela falta de evidência em toxicidade sistêmica seguida ao uso tópico, oftalmológico, de cloranfenicol, se baseou em total anual de 400.000 prescrições além de outros estudos epidemiológicos (Tailândia, Holanda) com os mesmos encontros[18].

Referência:
(18) Walker S, Diaper CJ, Bowman R, Sweeney G, Seal DV, Kirkness CM. Lack of evidence for systemic toxicity following topical chloramphenicol use. Eye. 1998;12:875-9.

Foi relatado um caso de manifestação sistêmica de hipersensibilidade à colagenase em um paciente tratado por mais de um ano com uma combinação de colagenase e cortisona. A presença de cloranfenicol aumenta o risco de reação alérgica local, relatada em ensaios clínicos.
Nos casos de reações adversas graves, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

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

10. SUPERDOSE

Em estudos e uso clínico, não foram observadas reações sistêmicas ou locais atribuídas à superdose. Não há evidências de absorção sistêmica da colagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração.
A absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída após a aplicação, porém é pouco provável que ocorra superdose com o uso tópico do medicamento.
A ação da enzima é interrompida, se isto for desejável, pela aplicação da solução de Burrow USP (pH 3,6 – 4,4) à lesão.
Não foram relatadas manifestações tóxicas com a ingestão acidental. Em caso de ingestão acidental de **GinoKollagenase®** (colagenase e cloranfenicol), provocar vômito pode ser útil e, se necessário, lavagem gástrica.
A superdose de cloranfenicol (concentrações plasmáticas acima de 30 mcg/mL) aumenta o risco de depressão da medula óssea e de "síndrome cinzenta" (tonalidade azulada da pele, alterações da pressão sanguínea e da frequência cardíaca, problemas para se alimentar, respiração irregular, fezes esverdeadas, distensão gástrica com ou sem vômitos).

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

III - DIZERES LEGAIS

MS Nº 1.0298.0505

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446
SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 7011918

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP
CNPJ Nº 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



R_0505_01

Anexo B

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	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
25/04/2021	----	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	------	------	------	------	9 – Reações Adversas (Vigimed)	VPS	Pomada Ginecológica 0,6 U/G + 0,01 G/G
12/11/2019	3123202/19-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	------	------	------	------	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Pomada Ginecológica 0,6 U/G + 0,01 G/G

VARICOSS®

cumarina + troxerrutina

Cifarma Científica Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido de liberação prolongada

15 mg + 90 mg

Varicoss®
cumarina - DCB: 02649
troxerrutina - DCB: 08990

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome comercial: Varicoss®
Nome genérico: cumarina (DCB: 02649) + troxerrutina (DCB: 08990)

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de liberação prolongada – 15 mg + 90 mg – Embalagens contendo 20 ou 60 comprimidos cada.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de liberação prolongada de **VARICOSS®** contém:
cumarina (benzopirona)..... 15 mg
troxerrutina.....90 mg
Excipientes q.s.p..... 1 comprimido
(lactose monoidratada, povidona, hipromelose, amido, estearato de magnésio, dióxido de silício, álcool povilínico, macrogol, talco, corante óxido de ferro amarelo, corante amarelo nº 10 (corante amarelo de quinolina), dióxido de titânio, álcool etílico e água purificada).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
VARICOSS® é indicado no tratamento da insuficiência venosa e suas complicações, como síndromes varicosas e varizes. Também é indicado para reduzir sintomas da insuficiência venosa como linfedemas e edemas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Um estudo clínico randomizado duplo-cego com grupos paralelos foi realizado com mulheres de 35 a 65 anos apresentando linfedema secundário à cirurgia e irradiação para tratamento de câncer de mama, sendo que 77 pacientes iniciaram o estudo e 53 completaram os 12 meses de tratamento. Foi avaliada a eficácia da associação de cumarina + troxerrutina no tratamento de linfedemas, sendo administradas diferentes dosagens da associação a cada grupo, durante um período de 12 meses. O grupo 1 recebeu a dosagem de 90mg de cumarina + 540mg de troxerrutina diárias, enquanto no grupo 2 foram administradas diariamente 135mg de cumarina e 810mg de troxerrutina. Ao final do tratamento houve a diminuição de volume do edema de 14,9% no grupo 1 e de 13,2% no grupo 2 sem diferença estatística entre os grupos (p=0,524). Ambos os grupos apresentaram alívio nos sintomas clínicos relatados (sensação de peso e dureza, sensação de edema no pulso, antebraço e braço) com diminuição significativa destes sintomas (p < 0,0005). Ao final do 12º mês de tratamento a eficácia do tratamento foi classificada como boa ou excelente em 71,9% das pacientes do grupo 1 e 68,6% das pacientes do grupo 2. Foi avaliada a segurança do tratamento, sendo que não foram observadas alterações significativas nas quantidades de eritrócitos, leucócitos (total e contagem diferencial) e plaquetas. Foram relatadas desordens gastrintestinais de baixa severidade em 10% das pacientes, onde apenas 2 pacientes (sendo uma de cada grupo), tiveram um discreto aumento de SGPT (enzima hepática), sendo normalizada espontaneamente. Os autores concluem que as doses testadas da associação foram bem toleradas[1]. Outro estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado recrutou 231 pacientes com insuficiência venosa crônica para avaliar a eficácia da associação cumarina + troxerrutina na redução de edema. Dos 231 pacientes recrutados, 226 completaram o tratamento e os casos válidos representaram um n=179. No primeiro momento, um grupo (G1) utilizou combinação de meias de compressão e associação cumarina 90mg + troxerrutina 540mg diários (2 comprimidos 3 vezes ao dia), e o outro grupo (G2) utilizou combinação de meias de compressão + placebo, ambos durante 4 semanas. No segundo momento, o uso de meias compressivas foi descontinuado, seguindo apenas com a associação cumarina + troxerrutina ou placebo por mais 12 semanas. Em ambos os grupos foram observados a diminuição do volume das pernas ao final da quarta semana, motivado pelo uso da terapia compressiva. No final do tratamento, o volume da perna se manteve em G1 (grupo tratamento) com apenas um aumento discreto de 6,6 +/-13,2 mL. Em G2 (grupo placebo), entretanto, o aumento do volume foi de 51,4 +/-12,7 mL (p=0,0077). Ao término do estudo, a redução do volume das pernas devido à combinação de compressão + associação cumarina/ troxerrutina e compressão + placebo foram de 95,7 ± 13,8 mL (grupo teste) e de 44,6 ± 13,6g (grupo placebo) (p=0,0042). A associação cumarina + troxerrutina também foi responsável pela melhora significativa das queixas locais (pernas cansadas e pesadas, sensação de tensão e inchaço, dor, coceira, queimação) em relação ao placebo[2].
[1]BURGOS et al. Comparative study of the clinical efficacy of two different coumarin dosages in the management of arm lymphedema after treatment for breast cancer. **Lymphology**, v. 1, n. 32, p3-10, 1999.
[2] VANSCHEIDT W. et al. The efficacy and safety of a coumarin-/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study. **Vasa**. V. 31, n. 3, p. 185-190, 2002.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica:
VARICOSS® atua principalmente por meio da inibição de inflamações, alívio à dor, efeitos antiedematosos e características antiexsudativas.
O modo de ação da cumarina na hemodinâmica é complexo, envolvendo ações em nível tecidual e celular. Diferente dos derivados da 4-hidroxicumarina, como a warfarina, a cumarina não tem atividade anticoagulante. Sua principal via de ação é facilitar a remoção das proteínas extravasadas através da quebra proteolítica pelos macrófagos estimulados. Isso estimula os vasos linfáticos, melhorando a deformabilidade das células vermelhas e estabelecendo as membranas. Já o derivado de flavonoides, troxerrutina, age na parede dos vasos aumentando o tônus das veias, possui atividade reológica e melhora os sintomas da insuficiência venosa crônica.
Farmacocinética:
A cumarina é rapidamente absorvida e biotransformada, após administração oral. Seu principal metabolito ativo 7-hidroxicumarina possui um tempo de meia vida de alguns minutos. Esse metabólito se liga ao ácido glicurônico e é eliminado na urina. A biodisponibilidade plasmática da cumarina após a administração de 6 comprimido revestidos de **VARICOSS®**, é de 0,84% comparada

com a administração intravenosa de 90mg. Isto se deve provavelmente, a eliminação pré-sistêmica, que é marcante na administração oral. A cumarina é rapidamente hidroxilada.
Aproximadamente 10% de troxerrutina são absorvidos após a administração oral, sendo eliminada sua maior parte na bílis, e uma menor parte eliminada via renal. Na biotransformação, não surgem os metabólitos conhecidos da rutina, especialmente a quercetina. O tempo de meia-vida é de várias horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
VARICOSS® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula, hepatopatias graves, ou hepatopatias pregressas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O uso durante o primeiro trimestre de gestação requer avaliação médica da relação risco/benefício. O uso de doses altas (mais de 3 comprimidos ao dia) de **VARICOSS®**, em tratamentos prolongados (mais de um mês de duração), deve ser acompanhado de avaliação médica criteriosa da função hepática.
O uso do medicamento deve ser interrompido e o médico informado, se houver o aparecimento de sintomas como náuseas acompanhadas por urticária, urina escura ou amarelamento da pele e/ou do globo ocular.
Não há restrições ou recomendações especiais com relação ao uso do medicamento por pacientes idosos.
Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.
Informe ao seu médico se estiver amamentando.
Atenção: Contém lactose.
Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo, corante amarelo nº 10 (corante amarelo de quinolina) e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico, pode ser perigoso para a sua saúde.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A administração simultânea de drogas que prejudicam a função hepática pode levar ao aumento de possíveis reações hepáticas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
VARICOSS® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). Proteger da luz.
O prazo de validade do **VARICOSS®** é de 24 meses a partir da data de fabricação, que pode ser verificado na embalagem externa do produto.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
VARICOSS® é um comprimido circular com revestimento de coloração amarela.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Posologia média recomendada: 1 comprimido revestido de liberação prolongada, 3 vezes ao dia. Qualquer mudança nessa posologia ficará a critério médico.
Estudos clínicos recentes têm demostrado a eficácia do produto com doses diárias que variam entre um a seis comprimido revestidos de liberação prolongada (2 comprimido revestidos de liberação prolongada, 3 vezes ao dia).
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Relataram-se as seguintes reações adversas:
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): aumento das enzimas hepáticas (transaminases, gama GT), especialmente no início do tratamento, que melhora com a descontinuação da terapia.
Reações muito raras (<1/10.000): queixas gastrintestinais (diarreia, vômito, dores abdominais, dor de estômago e náuseas); hepatite com ou sem icterícia, reversível com a descontinuação da terapia.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE
Na eventualidade da ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1560.0158
Farm. Resp.: Dra. Michele Caldeira Landim
CRF/GO: 5122

Produzido por:
CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.
Av. das Indústrias, 3651 – Bicas
CEP: 33040-130 – Santa Luzia / MG
CNPJ: 17.562.075/0003-20
Indústria Brasileira

Registrado por:
CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.
Rod. BR 153 Km 5,5 – Jardim Guanabara
CEP: 74675-090 – Goiânia / GO
CNPJ: 17.562.075/0001-69 – Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/11/2024.

CAC 0800 707 1212

RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
08/11/2013	0943519/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Adequação da bula conforme RDC 60/2012.	VPS	Drágea
13/10/2016	2382878/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	- Inclusão de bula institucional para a apresentação com 60 drágeas; - Correções textuais e ortográficas.	VPS	Drágea
04/10/2017	2075253/17-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Foram realizadas adequações conforme cumprimento de exigência para Renovação de Registro nº 0753552/15-0 nos seguintes itens: -Indicações; -Inclusão do item: Resultados de Eficácia; -Características farmacológicas; -Contraindicações; -Advertências e Precauções; -Reações Adversas.	VPS	Drágea
09/03/2020	0713418/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	1135873/18-4	Alteração Maior de Excipiente	30/09/2019	Adequação do item Composição: - Exclusão dos excipientes: ácido esteárico, polimetacrilato, sacarose, talco, álcool isopropílico, carbonato de cálcio, cera de carnaúba, corante amarelo trartazina solúvel, goma arábica e metilparabeno. - Inclusão dos excipientes: amido de milho, hipromelose, povidona, corante amarelo nº10, álcool etílico e álcool povilínico + macrogol + talco. - Atualização das indicações no item 1 (Indicações). - Atualização do item 2 (Resultados de Eficácia) - Exclusão da frase de alerta para diabéticos e aos pacientes alérgicos ao corante amarelo de tartrazina, nos itens 4 (Contraindicações) e 5 (Advertências e Precauções). -Alteração da forma farmacêutica de	VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada

							"drágea" para "comprimido revestido de liberação prolongada" no texto de bula. - Atualização do item 9 (Reações Adversas).		
13/04/2021	1410524/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	- Reações Adversas (adequação à RDC 406/2020)	VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada
____	____	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Adequação a RDC 47/2009, RDC 770/2022 e IN 200/2022, realizada nos seguintes itens: I. Identificação do medicamento. 4. Contraindicações. 5. Advertências e precauções. 7. Cuidados de armazenamento do medicamento. 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas III. Dizeres legais.	VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada

VARICOSS®

cumarina + troxerrutina

Cifarma Científica Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido de liberação prolongada

15 mg + 90 mg

Institucional

Varicoss®
cumarina - DCB: 02649
troxerrutina - DCB: 08990

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Nome comercial: Varicoss®
Nome genérico: cumarina (DCB: 02649) + troxerrutina (DCB: 08990)

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de liberação prolongada – 15 mg + 90 mg – Embalagens contendo 20 ou 60 comprimidos cada.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de liberação prolongada de VARICOSS® contém:
cumarina (benzopirona)..... 15 mg
troxerrutina.....90 mg
Excipientes q.s.p..... 1 comprimido
(lactose monoidratada, povidona, hipromelose, amido, estearato de magnésio, dióxido de silício, álcool povilínico, macrogol, talco, corante óxido de ferro amarelo, corante amarelo nº 10 (corante amarelo de quinolina), dióxido de titânio, álcool etílico e água purificada).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
VARICOSS® é indicado no tratamento da insuficiência venosa e suas complicações, como síndromes varicosas e varizes. Também é indicado para reduzir sintomas da insuficiência venosa como linfedemas e edemas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Um estudo clínico randomizado duplo-cego com grupos paralelos foi realizado com mulheres de 35 a 65 anos apresentando linfedema secundário à cirurgia e irradiação para tratamento de câncer de mama, sendo que 77 pacientes iniciaram o estudo e 53 completaram os 12 meses de tratamento. Foi avaliada a eficácia da associação de cumarina + troxerrutina no tratamento de linfedemas, sendo administradas diferentes dosagens da associação a cada grupo, durante um período de 12 meses. O grupo 1 recebeu a dosagem de 90mg de cumarina + 540mg de troxerrutina diárias, enquanto no grupo 2 foram administradas diariamente 135mg de cumarina e 810mg de troxerrutina. Ao final do tratamento houve a diminuição de volume do edema de 14,9% no grupo 1 e de 13,2% no grupo 2 sem diferença estatística entre os grupos (p=0,524). Ambos os grupos apresentaram alívio nos sintomas clínicos relatados (sensação de peso e dureza, sensação de edema no pulso, antebraço e braço) com diminuição significativa destes sintomas (p < 0,0005). Ao final do 12º mês de tratamento a eficácia do tratamento foi classificada como boa ou excelente em 71,9% das pacientes do grupo 1 e 68,6% das pacientes do grupo 2. Foi avaliada a segurança do tratamento, sendo que não foram observadas alterações significativas nas quantidades de eritrócitos, leucócitos (total e contagem diferencial) e plaquetas. Foram relatadas desordens gastrintestinais de baixa severidade em 10% das pacientes, onde apenas 2 pacientes (sendo uma de cada grupo), tiveram um discreto aumento de SGPT (enzima hepática), sendo normalizada espontaneamente. Os autores concluem que as doses testadas da associação foram bem toleradas[1]. Outro estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado recrutou 231 pacientes com insuficiência venosa crônica para avaliar a eficácia da associação cumarina + troxerrutina na redução de edema. Dos 231 pacientes recrutados, 226 completaram o tratamento e os casos válidos representaram um n=179. No primeiro momento, um grupo (G1) utilizou combinação de meias de compressão e associação cumarina 90mg + troxerrutina 540mg diários (2 comprimidos 3 vezes ao dia), e o outro grupo (G2) utilizou combinação de meias de compressão + placebo, ambos durante 4 semanas. No segundo momento, o uso de meias compressivas foi descontinuado, seguindo apenas com a associação cumarina + troxerrutina ou placebo por mais 12 semanas. Em ambos os grupos foram observados a diminuição do volume das pernas ao final da quarta semana, motivado pelo uso da terapia compressiva. No final do tratamento, o volume da perna se manteve em G1 (grupo tratamento) com apenas um aumento discreto de 6,6 +/-13,2 mL. Em G2 (grupo placebo), entretanto, o aumento do volume foi de 51,4 +/-12,7 mL (p=0,0077). Ao término do estudo, a redução do volume das pernas devido à combinação de compressão + associação cumarina/ troxerrutina e compressão + placebo foram de 95,7 ± 13,8 mL (grupo teste) e de 44,6 ± 13,6g (grupo placebo) (p=0,0042). A associação cumarina + troxerrutina também foi responsável pela melhora significativa das queixas locais (pernas cansadas e pesadas, sensação de tensão e inchaço, dor, coceira, queimação) em relação ao placebo[2].
[1]BURGOS et al. Comparative study of the clinical efficacy of two different coumarin dosages in the management of arm lymphedema after treatment for breast cancer. **Lymphology**, v. 1, n. 32, p3-10, 1999.
[2] VANSCHEIDT W. et al. The efficacy and safety of a coumarin-/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study. **Vasa**. V. 31, n. 3, p. 185-190, 2002.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica:
VARICOSS® atua principalmente por meio da inibição de inflamações, alívio à dor, efeitos antiedematosos e características antiexsudativas.
O modo de ação da cumarina na hemodinâmica é complexo, envolvendo ações em nível tecidual e celular. Diferente dos derivados da 4-hidroxicumarina, como a warfarina, a cumarina não tem atividade anticoagulante. Sua principal via de ação é facilitar a remoção das proteínas extravasadas através da quebra proteolítica pelos macrófagos estimulados. Isso estimula os vasos linfáticos, melhorando a deformabilidade das células vermelhas e estabelecendo as membranas. Já o derivado de flavonoides, troxerrutina, age na parede dos vasos aumentando o tônus das veias, possui atividade reológica e melhora os sintomas da insuficiência venosa crônica.
Farmacocinética:
A cumarina é rapidamente absorvida e biotransformada, após administração oral. Seu principal metabolito ativo 7-hidroxicumarina possui um tempo de meia vida de alguns minutos. Esse metabólito se liga ao ácido glicurônico e é eliminado na urina. A biodisponibilidade plasmática da cumarina após a administração de 6 comprimido revestidos de **VARICOSS®**, é de 0,84% comparada

com a administração intravenosa de 90 mg. Isto se deve provavelmente, a eliminação pré-sistêmica, que é marcante na administração oral. A cumarina é rapidamente hidroxilada.
Aproximadamente 10% de troxerrutina são absorvidos após a administração oral, sendo eliminada sua maior parte na bílis, e uma menor parte eliminada via renal. Na biotransformação, não surgem os metabólitos conhecidos da rutina, especialmente a quercetina. O tempo de meia-vida é de várias horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
VARICOSS® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula, hepatopatias graves, ou hepatopatias pregressas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O uso durante o primeiro trimestre de gestação requer avaliação médica da relação risco/benefício. O uso de doses altas (mais de 3 comprimidos ao dia) de **VARICOSS®**, em tratamentos prolongados (mais de um mês de duração), deve ser acompanhado de avaliação médica criteriosa da função hepática.
O uso do medicamento deve ser interrompido e o médico informado, se houver o aparecimento de sintomas como náuseas acompanhadas por urticária, urina escura ou amarelamento da pele e/ou do globo ocular.
Não há restrições ou recomendações especiais com relação ao uso do medicamento por pacientes idosos.
Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.
O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.
Informe ao seu médico se estiver amamentando.
Atenção: Contém lactose.
Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo, corante amarelo nº 10 (corante amarelo de quinolina) e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico, pode ser perigoso para a sua saúde.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A administração simultânea de drogas que prejudicam a função hepática pode levar ao aumento de possíveis reações hepáticas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
VARICOSS® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). Proteger da luz.
O prazo de validade do **VARICOSS®** é de 24 meses a partir da data de fabricação, que pode ser verificado na embalagem externa do produto.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
VARICOSS® é um comprimido circular com revestimento de coloração amarela.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Posologia média recomendada: 1 comprimido revestido de liberação prolongada, 3 vezes ao dia. Qualquer mudança nessa posologia ficará a critério médico.
Estudos clínicos recentes têm demostrado a eficácia do produto com doses diárias que variam entre um a seis comprimido revestidos de liberação prolongada (2 comprimido revestidos de liberação prolongada, 3 vezes ao dia).
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Relataram-se as seguintes reações adversas:
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): aumento das enzimas hepáticas (transaminases, gama GT), especialmente no início do tratamento, que melhora com a descontinuação da terapia.
Reações muito raras (<1/10.000): queixas gastrintestinais (diarreia, vômito, dores abdominais, dor de estômago e náuseas); hepatite com ou sem icterícia, reversível com a descontinuação da terapia.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE
Na eventualidade da ingestão acidental de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais de controle das funções vitais.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1560.0158
Farm. Resp.: Dra. Michele Caldeira Landim
CRF/GO: 5122

Produzido por:
CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.
Av. das Indústrias, 3651 – Bicas
CEP: 33040-130 – Santa Luzia / MG
CNPJ: 17.562.075/0003-20
Indústria Brasileira

Registrado por:
CIFARMA – Científica Farmacêutica Ltda.
Rod. BR 153 Km 5,5 – Jardim Guanabara
CEP: 74675-090 – Goiânia / GO
CNPJ: 17.562.075/0001-69 – Indústria Brasileira

USO SOB PRESCRIÇÃO. VENDA PROIBIDA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/11/2024.





Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
13/10/2016	2382878/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	- Inclusão de bula institucional para a apresentação com 60 drágeas; - Correções textuais e ortográficas.	VPS	Drágea
04/10/2017	2075253/17-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Foram realizadas adequações conforme cumprimento de exigência para Renovação de Registro nº 0753552/15-0 nos seguintes itens: -Indicações; -Inclusão do item: Resultados de Eficácia; -Características farmacológicas; -Contraindicações; -Advertências e Precauções; -Reações Adversas.	VPS	Drágea
09/03/2020	0713418/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2018	1135873/18-4	Alteração Maior de Excipiente	30/09/2019	Adequação do item Composição: - Exclusão dos excipientes: ácido esteárico, polimetacrilato, sacarose, talco, álcool isopropílico, carbonato de cálcio, cera de carnaúba, corante amarelo trartazina solúvel, goma arábica e metilparabeno. - Inclusão dos excipientes: amido de milho, hipromelose, povidona, corante amarelo n°10, álcool etílico e álcool povilínico + macrogol + talco. - Atualização das indicações no item 1 (Indicações). - Atualização do item 2 (Resultados de Eficácia) - Exclusão da frase de alerta para diabéticos e aos pacientes alérgicos ao corante amarelo de tartrazina, nos itens 4 (Contraindicações) e 5 (Advertências e Precauções). -Alteração da forma farmacêutica de “drágea” para “comprimido revestido de liberação prolongada” no texto de bula.	VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada

							- Atualização do item 9 (Reações Adversas).		
13/04/2021	1410524/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	- Reações Adversas (adequação à RDC 406/2020)	VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada
____	____	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	____	____	____	____	Adequação a RDC 47/2009, RDC 770/2022 e IN 200/2022, realizada nos seguintes itens: I. Identificação do medicamento. 4. Contraindicações. 5. Advertências e precauções. 7. Cuidados de armazenamento do medicamento. 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas III. Dizeres legais.	VPS	Comprimido revestido de liberação prolongada

simeticona

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Emulsão Oral

75 mg/mL

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e417718b-ce1b-4981-b967-4c4604044f53.pdf

simeticona
Medicamento Genérico Lei 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
simeticona

FORMA FARMACÊUTICA:
Emulsão Oral

APRESENTAÇÃO:
75 mg/mL - Caixa contendo 200 frascos plásticos gotejadores de 10 mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:
Cada mL (30 gotas) de emulsão oral/gotas contém:
simeticona.....75 mg
Veículo q.s.p. .....1 mL
(metilparabeno, propilparabeno, álcool etílico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água purificada)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A simeticona é indicada para o alívio dos sintomas no caso de excesso de gases no aparelho gastrintestinal constituindo motivo de dores ou cólicas intestinais[1], tais como:
- Meteorismo[1]
- Eructação[1]
- Borborigmos[1]
- Aerofagia pós-cirúrgica[1]
- Distensão abdominal[1]
- Flatulência[1]

Sabendo que os gases no trato digestivo atrapalham os exames abdominais de imagem e a simeticona facilita a eliminação dos gases, a simeticona pode ser usada na preparação do paciente a ser submetido à endoscopia digestiva e/ ou colonoscopia.
[1] CID R14 – Flatulência e afecções correlatas (distensão abdominal (gasosa), dor de gases, eructação, hipertimpanismo (abdominal/intestinal) e meteorismo)

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Treze ensaios controlados randomizados metodologicamente adequados avaliaram a eficácia da simeticona no tratamento de sintomas relacionados ao acúmulo de gases no trato gastrintestinal, distúrbios gastrintestinais funcionais, cólica infantil e no preparo de pacientes para a realização de exames de imagem de órgãos abdominais (endoscopia e colonoscopia), além de uma metanálise avaliando seus efeitos no tratamento da cólica infantil.

No grupo de pacientes adultos com sintomas relacionados ao acúmulo de gases, os estudos indicaram a eficácia da simeticona quando comparada ao placebo, bem como a não inferioridade e a superioridade do medicamento em relação à cisaprida, um pró-cinético empregado para os distúrbios disfuncionais do trato digestivo não disponível no Brasil. No grupo de pacientes pediátricos, tratados em razão dos sintomas associados às cólicas infantis, uma revisão sistemática com metanálise e dois ensaios clínicos individuais não demonstraram diferenças de benefício estatisticamente significativas do medicamento nesse contexto, comparado ao placebo ou a um probiótico (*L. reuteris*).

No contexto da utilização da simeticona para o preparo de pacientes para exames de imagem, com o objetivo de melhorar a visibilidade dos órgãos abdominais, a eficácia da simeticona está bem estabelecida em todos os estudos. O medicamento, utilizado em geral como associação às soluções de preparo, foi capaz de reduzir a quantidade de bolhas de ar intraluminais, melhorando a qualidade das imagens obtidas em exames de colonoscopia, endoscopia digestiva alta e endoscopia por cápsula.

Três ensaios clínicos controlados avaliaram a simeticona no manejo dos transtornos funcionais do trato gastrintestinal. Em Bernstein 1974, o grupo da simeticona apresentou redução significativa de todos os sintomas quando analisados em conjunto (gases, pirose, plenitude gástrica, distensão abdominal, indigestão, inchaço, pressão, acidez, desconforto estomacal, dor pós-prandial; $p<0,001$) e em oito deles quando analisados separadamente (gases, plenitude gástrica, inchaço, distensão, indigestão, desconforto gástrico, acidez e dor pós-prandial). A redução na severidade de todos os sintomas combinados foi significativamente maior no grupo tratado com simeticona ($p<0,001$), assim como da maioria dos sintomas isolados (gases, plenitude, inchaço, distensão, desconforto, dor, indigestão e acidez).

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e417718b-ce1b-4981-b967-4c4604044f53.pdf Página 1599 de 7280

Holtmann 1999 avaliou os escores de severidade dos sintomas resultante da soma dos escores atribuídos a plenitude gástrica, dor no abdômen superior, gases, saciedade precoce, náusea, vômito, regurgitação, pirose, perda de apetite e percepção dos movimentos intestinais. Durante o estudo, a soma do escore de sintomas decresceu significativamente no grupo da simeticona, com a diferença entre os grupos sendo de -55,2% (IC 95% -85,2% a -25,2%) após duas semanas e -24,2% (-54,3% a 5,8%) após quatro semanas, obedecendo aos critérios determinados no estudo para estabelecer a não inferioridade da simeticona em relação à cisaprida (p<0,001).

Holtmann 2002 comparou simeticona, cisaprida e placebo, com seguimento de 8 semanas. Os sintomas avaliados foram: plenitude gástrica, dor em abdômen superior, borborigmos, eructação, saciedade precoce, náusea, vômito, regurgitação, pirose e perda de apetite. Após dois, quatro e oito semanas de tratamento, a soma dos escores de sintoma foi significativamente menor no grupo com a simeticona ou a cisaprida comparadas ao grupo placebo. A simeticona foi não inferior à cisaprida após quatro (p<0,0001) e oito semanas (p=0,0004) e foi superior à cisaprida após 2 semanas (p=0,0007). Durante as oito semanas de duração do estudo, a simeticona resultou em uma melhora numericamente melhor dos sintomas quando comparada à cisaprida e as diferenças foram significativas no nível 2,5% para as duas primeiras semanas para os sintomas plenitude, dor, saciedade e náusea.

Uma revisão sistemática com metanálise (Lucassen 1998) avaliou diversos tratamentos para cólicas infantis, tendo incluído três estudos que compararam simeticona a placebo em um total de 126 crianças com idades variando entre três dias e 12 semanas. Quando avaliados individualmente, apenas Sehti 1988 demonstrou benefício para a simeticona, em termos de percentual de sucesso (tamanho do efeito 0,54 (IC 95% 0,21 a 0,87)), por oposição a Danielsson 1985 (tamanho do efeito 0,06 (IC 95% -0,17 a 0,28)) e Metcalf 1994 (tamanho do efeito -0,10 (-0,27 a 0,08)), que não conseguiram observar diferenças estatisticamente significativas em termos dos desfechos avaliados. Os autores reportaram o resultado da metanálise para a comparação simeticona placebo apenas no gráfico de pinheiro, sem informar a estimativa pontual e o intervalo de confiança para os dados agregados, porém demonstrando a ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Savino 2007 comparou a simeticona ao probiótico *Lactobacilus reuteri* no tratamento da cólica infantil. Foram incluídas 90 crianças para receber o probiótico ou simeticona (60 mg/dia) durante 28 dias. O desfecho mensurado foi o tempo mediano de choro por dia no baseline, dias 1, 7, 14, 21 e 28. Os resultados foram favoráveis para o probiótico mostrando uma redução significativa do tempo mediano chorando por dia no dia 7 (159 minutos por dia versus 177 minutos por dia; p=0,005), 14, 21 e ao final do estudo (51 minutos por dia versus 145 minutos por dia no dia 28; p<0,001).

Voepel-Lewis 1988 avaliou a eficácia da simeticona comparada ao placebo no tratamento do desconforto abdominal pós-operatório em crianças abaixo dos 28 meses de idade que receberam anestesia geral inalatória. Os resultados demonstraram menores escores de dor segundo o instrumento de avaliação FLACC 20 e 30 minutos após a administração da medicação (p>0,05). Pacientes que receberam placebo mostram-se significativamente mais suscetíveis a requerer medicação adicional de resgate durante a permanência na unidade de recuperação pós-anestésica (p=0,02). Medicação de resgate incluía codeína, sulfato de morfina e simeticona.

No que diz respeito à eficácia da simeticona na redução das bolhas de ar intraluminais, todos os estudos avaliados demonstraram o benefício do medicamento na redução da quantidade de bolhas de ar presente ao exame, quando comparada ao controle (placebo, diferentes doses de simeticona, outros fármacos ou ausência de preparo).

Em McNally 1988, os pacientes submetidos à colonoscopia tiveram escore médio de bolhas de ar menor no grupo com simeticona quando comparado ao grupo placebo para todos os segmentos colônicos (p<0,01 para o reto e p<0,001 para cólon descendente, transverso, ascendente e ceco). Em relação ao grau de comprometimento da visibilidade, diferenças estatisticamente significativas também foram observadas, sendo o escore médio de prejuízo da visibilidade em todos os segmentos do intestino no grupo da simeticona igual a zero.

Lazzaroni 1993 demonstrou que 56 de 57 pacientes apresentaram quantidade mínima ou ausência de bolhas (98%) no grupo da simeticona e apenas 41 de 48 (85%) no grupo placebo (p=0,037). O estudo obteve também resultados favoráveis para o grupo com simeticona em termos de redução da sensação de mal estar e da ocorrência de distúrbios do sono (p=0,012 para ambos). Sudduth 1995 observou que 13 de 44 (29,5%) pacientes apresentaram bolhas significativas em pelo menos um segmento do cólon no grupo placebo, comparado a um de 42 (2,4%) paciente no grupo com simeticona (p<0,001). Foram comparados também os escores médios de bolhas de ar, evidenciando benefício da adição de simeticona nos segmentos retossigmóide e cólon ascendente (p<0,05). Em Tongprasert 2009, a adição da simeticona diminui significativamente a ocorrência de bolhas de ar no intestino como um todo (grau aceitável de bolhas em 100% dos pacientes no grupo da simeticona e 42,4% dos pacientes no grupo placebo; p<0,0001). Nenhum paciente no grupo da simeticona teve grau inaceitável de bolhas, contra 57,6% dos pacientes no grupo placebo.

Os resultados de Bertoni 1992 indicaram a superioridade significativa dos braços com simeticona em relação ao placebo (p<0,001), no que diz respeito ao escore de espuma e bolhas ao exame. Em Ge 2006, o grupo da simeticona apresentou visibilidade da mucosa intestinal melhor do que no grupo controle no primeiro segmento do intestino ao exame, correspondente a uma hora de exame (p=0,0175). Wei 2008 encontrou que o número de pacientes com o preparo do intestino considerado adequado pelo examinador foi de 17 no grupo com simeticona, 12 no grupo que recebeu apenas a solução e sete no controle (p=0,002).

Em Postgate 2009, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em termos de tempo de trânsito gástrico ou intestinal e taxa de exames completos entre os braços, bem como de qualidade das imagens, porém os dois braços que receberam purgativos (controle) foram significativamente menos convenientes e confortáveis (p>0,001 e p=0,001 para cada desfecho respectivamente) do que o esquema com simeticona apenas.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e417718b-ce1b-4981-b967-4c4604044f53.pdf Página 1600 de 7280

Avramovic *et al* realizaram um estudo duplo-cego em pacientes submetidas a parto cesáreo para estudar o efeito da simeticona sobre os sinais subjetivos e objetivos de distensão por gás durante o período pós-operatório. Os resultados obtidos com a simeticona demonstraram uma redução significativamente maior das queixas subjetivas analisadas (náusea, vômitos, meteorismo, desconforto no estômago, dores abdominais), assim como movimentos peristálticos e flatulência em relação ao placebo. Com base nos resultados obtidos e considerando a não-toxicidade do fármaco, sua característica de ser inerte quimicamente, boa tolerância e uso simples, os autores consideraram a simeticona muito útil na prevenção do desconforto pós-operatório devido ao acúmulo de gás e distensão abdominal após o parto cesáreo.

A eficácia da simeticona em melhorar a visibilidade durante a colonoscopia foi avaliada por Sudduth RH *et al*. Eles estudaram 86 pacientes recebendo ou simeticona (n=42) ou placebo (n=44). Este estudo indica que o uso de simeticona combinado com uma preparação de fosfato de sódio pode melhorar a visibilidade do cólon, diminuindo a presença de bolhas. A melhor visualização pode aumentar a detecção de lesões patológicas na mucosa.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A simeticona é um silicone antifisético com ação antiflatulenta, que alivia o mal-estar gástrico causado pelo excesso de gases.

A simeticona atua no estômago e no intestino, diminuindo a tensão superficial dos líquidos digestivos, levando ao rompimento das bolhas, à dificuldade de formação destas bolhas, ou à formação de bolhas maiores que serão facilmente expelidas. As bolhas dos gases são as responsáveis pela dor abdominal e pela flatulência, e a sua eliminação resulta no alívio dos sintomas associados com a retenção dos gases.

As propriedades antifiséticas da simeticona, um agente antiflatulento, foram investigadas por Brecevic *et al* em três diferentes sistemas espumantes contendo surfactante catiônico, surfactante aniônico e solução de sabão. Os resultados obtidos das medidas da densidade da espuma inicial, estabilidade da espuma e tensão superficial fornecem evidências de que a ligação entre o filme líquido dos surfactantes pela simeticona, auxiliado e acelerado pela presença de partículas hidrofóbicas de sílica, provocam a ruptura deste filme, mesmo ele sendo relativamente fino, sendo o provável mecanismo de inibição de espuma em todos os sistemas. O efeito foi mais pronunciado no sistema com solução catiônica do que com a solução aniônica e sabão. Esses achados contribuem para o estudo que relaciona a eficácia da simeticona como antídoto e agente antiespumante em casos de ingestão e envenenamento por detergente.

Propriedades Farmacocinéticas

A simeticona atua localmente, o que significa que ela não é absorvida. Desta forma, estudos de farmacocinética são inviáveis com o fármaco, cujo mecanismo de ação foi demonstrado *in vitro* em alguns estudos.

O tempo de início, para a ação clínica da simeticona, é estimado em aproximadamente 10 minutos para as síndromes dispépticas e em 20 a 30 minutos para os sintomas pós-operatórios e uso para realização de exames endoscópicos de trato intestinal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A simeticona é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

A simeticona é contraindicada aos pacientes com perfuração ou obstrução intestinal suspeita ou conhecida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não há advertências ou recomendações especiais sobre o uso de simeticona.

Não exceda a dose recomendada.

A dose máxima diária de simeticona deve ser limitada a 72 gotas para uso pediátrico até 12 anos.

Ponderando-se evidências adequadas, este medicamento representa risco mínimo quando usado em mulheres grávidas ou com suspeita de gravidez.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Não há recomendações especiais para pacientes idosos e crianças.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Este medicamento não possui influência na capacidade de dirigir e operar máquinas

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A levotiroxina pode se ligar à simeticona. A absorção da levotiroxina pode ser prejudicada se for utilizada de forma concomitante a este medicamento.

Não são conhecidas interações de simeticona com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A simeticona deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC). Proteger da umidade.

Aspectos físicos: frasco plástico opaco gotejador contendo 10 mL.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e417718b-ce1b-4981-b967-4c4604044f53.pdf Página 1601 de 7280

Características físicas e organolépticas: líquido viscoso com coloração branca leitosa e 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A simeticona deve ser administrada por via oral.
Não há estudos dos efeitos de simeticona gotas administrada por vias não recomendadas.
Portanto, por segurança e para eficácia, a administração deve ser somente pela via oral.

A simeticona gotas (30 gotas/mL):
Crianças – lactentes: 4 a 6 gotas, 3 vezes ao dia.
Até 12 anos: 6 a 12 gotas, 3 vezes ao dia.
Acima de 12 anos e Adultos: 16 gotas, 3 vezes ao dia..

As gotas podem ser administradas diretamente na boca, ou diluídas em um pouco de água ou outro alimento.
A dose máxima diária de simeticona deve ser limitada a 500 mg (200 gotas) para adultos.

O FRASCO DE SIMETICONA GOTAS DEVE SER AGITADO ANTES DO USO.
As doses poderão ser aumentadas a critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A simeticona não é absorvida pelo organismo. Ela atua somente dentro do aparelho digestivo, e é totalmente eliminada nas fezes, sem alterações. Portanto, reações indesejáveis são menos prováveis de ocorrer:
• Eczema de contato;
• Em casos raros: reações imediatas como urticaria.

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

10. SUPERDOSE
Experiência de superdose após a comercialização é limitada, sendo registrada com ou sem sintomas. Sintomas podem incluir diarreia e dor abdominal.
Caso ocorra ingestão excessiva, o paciente deve ser observado e medidas adequadas de suporte devem ser consideradas, se necessário.

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

11. REFERÊNCIAS
1. Graham, John R. Simethicone for adults at long last – Medical Journal of Australia – Vol. 148. 1988
2. Monografia para produtos antiflatulentos de venda livre estabelecida pelo FDA (Food and Drug Administration)
3. Drug facts and comparisons – 1991. Page 1470 Ama Drug Evaluations. 14ª edition. Page 1005
4. USP DI. Page 2630 – 2631
5. AHFS – Drug Information. Page 1719
6. Martindale – The Extra Pharmacopoeia. 31ª edition. 1996. Page 1241
7. J. Alfred Rider, M.D., Ph. D. Intestinal Gas and Bloating: treatment with metil polysiloxane. University of California Medical Center. San Francisco, California.
8. Brecevic L, Bosan-Kilibarda I, Strajnar F. Mechanism of antifoaming action of simethicone. *J Appl Toxicology, 1994*. Laboratory for precipitation processes, Ruder Boskovic Institute, Croatia.
9. Bernstein JE, Kasich AM. A double-blind trial of simethicone in functional disease of the upper gastrointestinal tract. J Clin Pharmacol1974 Nov-Dec;14(11-12):617-23.
10. Holtmann G, Gschossmann J, Karaus M, Fischer T, Becker B, Mayr P, et al. Randomised doubleblind comparison of simethicone with cisapride in functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther1999 Nov;13(11):1459-65.
11. Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P, Talley NJ. A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther2002 Sep;16(9):1641-8.
12. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, van Geldrop WJ, Neven AK. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. BMJ1998 May 23;316(7144):1563-9.
13. Savino F, Pele E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. Pediatrics2007 Jan;119(1):e124-30.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e417718b-ce1b-4981-b967-4c4604044f53.pdf Página 1602 de 7280

14. Voepel-Lewis TD, Malviya S, Burke C, D'Agostino R, Hadden SM, Siewert M, et al. Evaluation of simethicone for the treatment of postoperative abdominal discomfort in infants. J Clin Anesth1998 Mar;10(2):91-4.
15. Lazzaroni M, Petrillo M, Desideri S, Bianchi Porro G. Efficacy and tolerability of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution with and without simethicone in the preparation of patients with inflammatory bowel disease for colonoscopy. Aliment Pharmacol Ther1993 Dec;7(6):655-9.
16. McNally PR, Maydonovitch CL, Wong RK. The effectiveness of simethicone in improving visibility during colonoscopy: a double-blind randomized study. Gastrointest Endosc1998 May- Jun;34(3):255-8.
17. Sudduth RG, DeAngelis S, Sherman KE, McNally PR. The effectiveness of simethicone in improving visibility during colonoscopy when given with a sodium phosphate solution: a double-bind randomized study. Gastrointest Endosc1995 Nov;42(5):413-5.
18. Tongprasert S, Sobhonslidsuk A, Rattanasiri S. Improving quality of colonoscopy by adding simethicone to sodium phosphate bowel preparation. World J Gastroenterol2009 Jun28;15(24):3032-7.
19. Bertoni G, Gumina C, Conigliaro R, Ricci E, Staffetti J, Mortilla MG, et al. Randomized placebocontrolled trial of oral liquid simethicone prior to upper gastrointestinal endoscopy. Endoscopy1992 May;24(4):268-70.
20. Ge ZZ, Chen HY, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. The role of simeticone in small-bowel preparation for capsule endoscopy. Endoscopy2006 Aug;38(8):836-40.
21. Postgate A, Tekkis P, Patterson N, Fitzpatrick A, Bassett P, Fraser C. Are bowel purgatives and prokinetics useful for small-bowel capsule endoscopy? A prospective randomized controlled study. Gastrointest Endosc2009 May;69(6):1120-8.
22. Wei W, Ge ZZ, Lu H, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. Purgative bowel cleansing combined with simethicone improves capsule endoscopy imaging. Am J Gastroenterol2008 Jan;103(1):77-82.
23. Avramovic D, Sulovic V, Lazarevic B, Cvetkovic M, Milacic D. Use of simethicone in prevention of postoperative abdominal discomfort and gastrointestinal distension after cesarean section. *Jugosl Ginekol Opstet*, 1979.
25. McNally PR, Maydonovitch CL, Wong RK. The effectiveness of simethicone in improving visibility during colonoscopy: a double-bind randomized study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1998. Department of Medicine, Walter Reed Army Medical Center, Washington DC.
26. Mammel JJ. Clinical Pharmacology of commonly used drugs in GI practice. Part I. *Gastronterol Nurs*, 1992.
27. Kang IK, Ito Y, Sisido M, Imanishi Y. Gas permeability of the film of block and graft copolymers of polydimethylsiloxane and poly(gamma-benzyl L-glutamate). *Biomaterials*,1998. Department of polymer chemistry, Faculty of Engineering, Kyoto University, Japan.
28. Bertoni G, Gumina C, Conigliaro R, Ricci E, Staffetti J, Mortilla MG, Pacchione D. Randomized placebo-controlled trial of oral liquid simthicone prior to upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy*, 1992. Department of Digestive Endoscopy, SM Nuova Hospital, Reggio Emilia, Italy.
29. Bergmann JF, Simoneau G, Chantelair G, Caulin C, Segrestaa JM. Use of dimethicone to reduce the fall in gastric potential difference induced by bile salts. *Eur J Clin Pharmacol, 1989*. Clinique Therapeutique, Hospital Laboisiere, Paris, France.
30. Ruggiero R, Trere M, Rea R. Intestinal gases and digestive pathology: clinical syndromes and their treatment. *Minerva Med, 1989*. Universita degli Studi di Napoli, I Facolta di Medicina e Chirurgia Istituto di Chirurgia Sperimentale.
31. Rao SS. Belching, bloating, and flatulence. How to help patients who have troublesome abdominal gas. *Postgrad Med, 1997*. Department of Internal Medicine, University of Iowa College of Medicine, Iowa City, USA.
32 Noll W. Chemistry and Technology of Silicones. Leverkusen, Germany.
33. Fardy J, Sullivan S. Gastrointestinal gas. *CMAJ, 1988*. Division of Gastroenterology, University of Western Ontario, London.
34. Price KR, Lewis J, Wyatt GM, Fenwick GR. Flatulence causes, relation to diet and remedies. *Nahrung 1988*. Institute of Food Research, Norwich laboratory, UK.
35. Flatulence. American Institute of Preventive Medicine, 1995. Gastroenterology Section. Temple University School of Medicine. Phyiladelphia, PA.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0133
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: n° 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

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/10/2019.

Rev.06

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e417718b-ce1b-4981-b967-4c4604044f53.pdf Página 1603 de 7280

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**
30/10/2009	830521/09-8	Petição manual 1418 – GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	- Adequação do nome dimeticona para simeticona.	VPS	75 mg/mL - EMU OR CX 50 FR PLAS OPC GOT X 10 ML
13/09/2012	0743667/12-0	Petição manual 1418 – GENÉRICO - Notificação da Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	- Modo de uso.	VPS	75 mg/mL - EMU OR CX 50 FR PLAS OPC GOT X 10 ML
11/11/2020	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme texto de Bula Padrão; - Composição; - Reações adversas.	VPS	75 mg/mL - EMU OR CX 50 FR PLAS OPC GOT X 10 ML

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e417718b-ce1b-4981-b967-4c4604044f53.pdf

Dipirona

Prati-Donaduzzi

Comprimido

500 mg e 1 g

Dipirona monoidratada_bula_profissional

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
dipirona
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos.
Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 15 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 500 mg contém:
dipirona monoidratada.....500 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, povidona, edetato dissódico e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 1 g contém:
dipirona monoidratada.....1 g
excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, povidona, edetato dissódico e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é indicado como analgésico e antitérmico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A ação antipirética e analgésica da dipirona oral foi avaliada em estudos clínicos duplo-cego. Em um estudo duplo-cego com pacientes com febre tifoide, 25 pacientes receberam 500 mg de dipirona VO e 28 receberam 500 mg de paracetamol VO. A temperatura retal e os registros de pulso foram monitorados a cada 30 minutos. Efeitos antipiréticos foram observados no grupo dipirona e paracetamol aos 30 e 60 minutos respectivamente. Foram calculadas a área sob a curva tempo-temperatura tanto para a dipirona (148 ºC·h) quanto para o paracetamol (128 ºC·h), a diferença entre as áreas foi significativamente maior para os pacientes que receberam dipirona. O total de antipirese nos dois grupos foi calculado pelos escores das somas de redução de temperatura até 6 horas após administração da medicação, que foi maior que 300 para os pacientes recebendo dipirona e menor que 300 para os pacientes que receberam paracetamol ($p < 0,05$) (Ajgaonkar VS, 1988).
A ação analgésica da dipirona oral *versus* placebo foi avaliada em estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, cruzado, controlado por placebo, envolvendo 73 pacientes com crise de enxaqueca com ou sem aura, selecionados para receber 1 g de dipirona via oral ou placebo. A intensidade da dor foi medida através da escala verbal de dor antes e 1, 2, 4 e 24 h após o tratamento e foram considerados pacientes que reportaram dor intensa a moderada. Melhora significativa da dor foi observada com dipirona, comparativamente ao placebo em todos os pontos medidos. As percentagens de "alívio da dor" obtidas 1, 2 e 4 horas após a ingestão oral de 1 g de dipirona variaram de 42% a 57,1% *versus* 19,6% a 28,6% para o placebo ($p < 0,001$). (Tulunay et al., 2004).
Doses orais únicas de dipirona 500 mg e 1 g *versus* ácido acetilsalicílico (AAS) 1 g foram comparadas em estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado com placebo e comparador ativo, envolvendo 417 pacientes com cefaleia tensional episódica. O intervalo de tempo resultante da soma da média ponderada da diferença de intensidade da dor sobre ambos os episódios chegou a 12,20, 12,64, 10,56 e 8,10 para 500 mg e 1 g de dipirona, 1 g de AAS e placebo, respectivamente ($p < 0,0001$ para ambos os grupos dipirona e $p < 0,0150$ para AAS *versus* placebo). Observou-se uma tendência para início mais precoce de alívio da dor mais profunda com dipirona 500 mg e 1 g sobre 1 g de AAS. Todos os medicamentos foram seguros e bem tolerados (Martínez-Martín et al., 2001).
Referências bibliográficas
Ajgaonkar VS, Marathe SN, Virani AR. *Dipyrone versus paracetamol: a double-blind study in typhoid fever*. J Int Med Res. 1988 May-Jun; 16 (3): 225-30.
Tulunay FC, Ergün H, Gülmez SE, Ozbenli T, Ozmenoğlu M, Boz C, Erdemoglu AK, Varlikbas A, Göksan B, Inan L. *The efficacy and safety of dipyrone (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study.* Funct Neurol. 2004 Jul-Sep; 19 (3): 197-202. PubMed PMID: 15595715.
Martínez-Martín P, Raffaelli E Jr, Titus F, Despuig J, Fragoso YD, Díez-Tejedor E, Liaño H, Leira R, Cornet ME, van Toor BS, Cámara J, Peil H, Vix JM, Ortiz P; Co-operative Study Group. *Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate*

episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. Cephalalgia. 2001 Jun; 21 (5): 604-10.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: a dipirona é um derivado pirazolônico não narcótico com efeitos analgésico, antipirético e espasmolítico.

A dipirona é uma pró-droga cuja metabolização gera a formação de vários metabólitos entre os quais há 2 com propriedades analgésicas: 4-metil-aminoantipirina (4-MAA) e o 4-amino-antipirina (4-AA).

Como a inibição da ciclo-oxigenase (COX-1, COX-2 ou ambas) não é suficiente para explicar este efeito antinociceptivo, outros mecanismos alternativos foram propostos, tais como: inibição de síntese de prostaglandinas preferencialmente no sistema nervoso central, dessensibilizacão dos nociceptores periféricos envolvendo atividade via óxido nítrico-GMPc no nociceptor, uma possível variante de COX-1 do sistema nervoso central seria o alvo específico e, mais recentemente, a proposta de que a dipirona inibiria uma outra isoforma da ciclo-oxigenase, a COX-3.

Os efeitos analgésico e antipirético podem ser esperados em 30 a 60 minutos após a administração e geralmente duram cerca de 4 horas.

Farmacocinética: a farmacocinética da dipirona e de seus metabólitos não está completamente elucidada, mas as seguintes informações podem ser fornecidas:

Após administração oral, a dipirona é completamente hidrolisada em sua porção ativa, 4-N-metilaminoantipirina (MAA). A biodisponibilidade absoluta da MAA é de aproximadamente 90%, sendo um pouco maior após administração oral quando comparada à administração intravenosa. A farmacocinética da MAA não se altera em qualquer extensão quando a dipirona é administrada concomitantemente a alimentos.

Principalmente a MAA, mas também a 4-aminoantipirina (AA), contribuem para o efeito clínico. Os valores de AUC para AA constituem aproximadamente 25% do valor de AUC para MAA. Os metabólitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) e 4-N-formilaminoantipirina (FAA) parecem não apresentar efeito clínico. São observadas farmacocinéticas não-lineares para todos os metabólitos. São necessários estudos adicionais antes que se chegue a uma conclusão sobre o significado clínico destes resultados. O acúmulo de metabólitos apresenta pequena relevância clínica em tratamentos de curto prazo.

O grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 58% para MAA, 48% para AA, 18% para FAA e 14% para AAA. Após administração intravenosa, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 14 minutos para a dipirona. Aproximadamente 96% e 6% da dose radiomarcada administrada por via intravenosa foram excretadas na urina e fezes, respectivamente. Foram identificados 85% dos metabólitos que são excretados na urina, quando da administração oral de dose única, obtendo-se 3% ± 1% para MAA, 6% ± 3% para AA, 26% ± 8% para AAA e 23% ± 4% para FAA. Após administração oral de dose única de 1 g de dipirona, o *clearance* renal foi de 5 mL ± 2 mL/min para MAA, 38 mL ± 13 mL/min para AA, 61 mL ± 8 mL/min para AAA, e 49 mL ± 5 mL/min para
FAA. As meias-vidas plasmáticas correspondentes foram de 2,7 ± 0,5 horas para MAA, 3,7 ± 1,3 horas para AA, 9,5 ± 1,5 horas para AAA, e 11,2 ± 1,5 horas para FAA.

Em pacientes idosos, a exposição (AUC) aumenta 2 a 3 vezes. Em pacientes com cirrose hepática, após administração oral de dose única, a meia-vida de MAA e FAA aumentou 3 vezes (10 horas), enquanto para AA e AAA este aumento não foi tão marcante.

Os pacientes com insuficiência renal não foram extensivamente estudados até o momento. Os dados disponíveis indicam que a eliminação de alguns metabólitos (AAA e FAA) é reduzida.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda: as doses mínimas letais de dipirona em camundongos e ratos são: aproximadamente 4000 mg/kg de peso corporal por via oral, aproximadamente 2300 mg de dipirona por kg de peso corporal ou 400 mg de MAA por kg de peso corporal por via intravenosa. Os sinais de intoxicação foram sedação, taquipneia e convulsões pré-morte.

Toxicidade crônica: as injeções intravenosas de dipirona em ratos (peso corporal 150 mg/kg por dia) e cães (50 mg/kg de peso corporal por dia) durante um período de 4 semanas foram toleradas. Foram realizados estudos de toxicidade oral crônica ao longo de um período de 6 meses em ratos e cães: doses diárias de até 300 mg de peso corporal/kg em ratos e até 100 mg/kg de peso corporal de peso em cães não causaram sinais de intoxicação. Doses mais elevadas em ambas espécies causaram alterações químicas do soro e hemossiderose no fígado e baço, também foram detectados sinais de anemia e toxicidade da medula óssea.

Mutagenicidade: estão descritos na literatura tanto resultados positivos bem como negativos. No entanto, estudos *in vitro* e *in vivo* com material específico grau Hoechst não deu indicação de um potencial mutagênico.

Carcinogenicidade: estudos de tempo de vida com dipirona em ratos e camundongos NMRI não mostraram efeitos cancerígenos.

Toxicidade reprodutiva: estudos em ratos e coelhos não indicam potencial teratogênico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser administrado a pacientes:

- com hipersensibilidade à dipirona ou a qualquer um dos componentes da formulação ou a outras pirazolonas ou a pirazolidinas (ex.: fenazona, propifenazona, isopropilaminofenazona, fenilbutazona, oxifembutazona) incluindo, por exemplo, experiência prévia de agranulocitose ou reações cutâneas graves com uma destas substâncias;
- com função da medula óssea prejudicada (ex.: após tratamento citostático) ou doenças do sistema hematopoiético;

- que tenham desenvolvido broncoespasmo ou outras reações anafilactoides (ex.: urticária, rinite, angioedema) com analgésicos tais como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno;
- com porfiria hepática aguda intermitente (risco de indução de crises de porfiria);
- com deficiência congênita da glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise);
- gravidez e lactação (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez e Lactação**).

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg.

Categoria de risco na gravidez: D

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Agranulocitose: induzida pela dipirona é uma casualidade de origem imunoalérgica, durável por pelo menos 1 semana. Embora essa reação seja muito rara, pode ser grave e fatal (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Ela pode ocorrer mesmo após este medicamento ter sido utilizado anteriormente sem complicações. Não é dose dependente e pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento, mesmo logo após sua interrupção. Todos os pacientes devem ser instruídos a interromper o uso da medicação e procurar atendimento médico imediatamente se alguns dos seguintes sinais ou sintomas sugestivos de agranulocitose ocorrerem: febre, calafrios, dor de garganta e alterações dolorosas nas mucosas, especialmente na boca, nariz e garganta ou na região genital ou anal. Se o medicamento for utilizado para febre, alguns sintomas iniciais de agranulocitose podem passar despercebidos. Em pacientes que estão recebendo terapia antibiótica, os sinais típicos de agranulocitose podem ser mascarados. Se qualquer sinal ou sintoma sugestivo de agranulocitose ocorrer, uma contagem completa de células sanguíneas (incluindo
contagem diferencial de leucócitos) deve ser realizada com urgência, e o tratamento deve ser imediatamente interrompido enquanto se aguarda os resultados. Se confirmada, o tratamento não deve ser reintroduzido (vide **CONTRAINDICAÇÕES**).

Pancitopenia: em caso de pancitopenia o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e uma completa monitorização sanguínea deve ser realizada até normalização dos valores. Todos os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sinais e sintomas sugestivos de discrasias do sangue (ex.: mal-estar geral, infecção, febre persistente, hematomas, sangramento, palidez) durante o uso de medicamentos contendo dipirona.

Choque anafilático: essa reação ocorre principalmente em pacientes sensíveis. Portanto, a dipirona deve ser usada com cautela em pacientes que apresentem alergia atópica ou asma (vide **CONTRAINDICAÇÕES)**.

Reações cutâneas graves adversas: o tratamento com dipirona pode causar Reações Cutâneas Graves Adversas (RCGAD), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), que podem ser um risco à vida ou fatais. Se desenvolverem sinais ou sintomas de hipersensibilidade cutânea tais como erupções, exantema progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões da mucosa, o tratamento com a dipirona deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser retomado. Os pacientes devem ser avisados dos sinais e sintomas e acompanhados de perto para reações de pele (vide **CONTRAINDICAÇÕES**).

Precauções

Reações anafiláticas/anafilactoides: em particular, os seguintes pacientes apresentam risco especial para possíveis reações anafiláticas graves relacionadas à dipirona (vide **CONTRAINDICAÇÕES**):
- pacientes com síndrome da asma analgésica ou intolerância analgésica do tipo urticária-angioedema;
- pacientes com asma brônquica, particularmente aqueles com rinossinusite poliposa concomitante;
- pacientes com urticária crônica;
- pacientes com intolerância ao álcool, por exemplo, pacientes que reagem até mesmo a pequenas quantidades de bebidas alcoólicas, apresentando sintomas como espirros, lacrimejamento e rubor pronunciado da face. A intolerância ao álcool pode ser indicativa da síndrome de asma analgésica prévia não diagnosticada;
- pacientes com intolerância a corantes ou a conservantes (ex.: tartrazina e/ou benzoatos).

Antes da administração deste medicamento, os pacientes devem ser questionados especificamente. Em pacientes que estão sob risco potencial para reações anafiláticas, este medicamento só deve ser administrado após cuidadosa avaliação dos possíveis riscos em relação aos benefícios esperados. Se este medicamento for administrado em tais circunstâncias, é requerido que seja realizado sob supervisão médica e recursos para tratamento de emergência devem estar disponíveis.

Os pacientes que apresentaram uma reação anafilática ou outra reação imunológica a outras pirazolidas, pirazolidinas e outros analgésicos não narcóticos, também apresentam risco alto de responder de forma semelhante a este medicamento.

Reações hipotensivas isoladas: a administração de dipirona pode causar reações hipotensivas isoladas (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Essas reações são possivelmente dose-dependentes e ocorrem com maior probabilidade após administração parenteral.

Para evitar as reações hipotensivas graves desse tipo:
- reverter a hemodinâmica em pacientes com hipotensão pré-existente, em pacientes com redução dos fluidos corpóreos ou desidratação, ou com instabilidade circulatória ou com insuficiência circulatória incipiente;

- deve-se ter cautela em pacientes com febre alta.
Nestes pacientes, a dipirona deve ser utilizada com extrema cautela e a administração deste medicamento em tais circunstâncias deve ser realizada sob cuidadosa supervisão médica. Podem ser necessárias medidas preventivas (como estabilização da circulação) para reduzir o risco de reação hipotensiva.
A dipirona só deve ser utilizada sob cuidadoso monitoramento hemodinâmico em pacientes nos quais a diminuição da pressão sanguínea deve ser evitada, tais como pacientes com doença cardíaca coronariana grave ou estenose dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro.
Este medicamento deve ser utilizado sob orientação médica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes (vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Lesão hepática induzida por drogas

Casos de hepatite aguda de padrão predominantemente hepatocelular foram relatados em pacientes tratados com dipirona com início de alguns dias a alguns meses após o início do tratamento. Os sinais e sintomas incluem enzimas hepáticas séricas elevadas com ou sem icterícia, frequentemente no contexto de outras reações de hipersensibilidade a drogas (por exemplo, erupção cutânea, discrasias sanguíneas, febre e eosinofilia) ou acompanhadas por características de hepatite autoimune. A maioria dos pacientes se recuperou com a descontinuação do tratamento com dipirona; entretanto, em casos isolados, foi relatada progressão para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.
O mecanismo de lesão hepática induzida por dipirona não está claramente elucidado, mas os dados indicam um mecanismo imuno-alérgico.
Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com seu médico caso ocorram sintomas sugestivos de lesão hepática. Nesses pacientes, a dipirona deve ser interrompida e a função hepática avaliada.
A dipirona não deve ser reintroduzida em pacientes com um episódio de lesão hepática durante o tratamento com dipirona para o qual nenhuma outra causa de lesão hepática foi determinada.

Gravidez

A dipirona atravessa a barreira placentária. Não existem evidências de que o medicamento seja prejudicial ao feto: a dipirona não apresentou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos, e fetotoxicidade foi observada apenas com doses elevadas que foram maternalmente tóxicas. Entretanto, não existem dados clínicos suficientes sobre o uso deste medicamento durante a gravidez.
Recomenda-se não utilizar este medicamento durante os primeiros 3 meses da gravidez. O uso deste medicamento durante o segundo trimestre da gravidez só deve ocorrer após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício pelo médico.
Este medicamento não deve ser utilizado durante os 3 últimos meses da gravidez, uma vez que, embora a dipirona seja uma fraca inibidora da síntese de prostaglandinas, a possibilidade de fechamento prematuro do ducto arterial e de complicações perinatais devido ao prejuízo da agregação plaquetária da mãe e do recém-nascido não pode ser excluída.

Lactação

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno. A lactação deve ser evitada durante e por até 48 horas após a administração deste medicamento.

Populações especiais

Pacientes idosos: deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.
Crianças: menores de 3 meses de idade ou pesando menos de 5 kg não devem ser tratadas com dipirona.
Este medicamento não é recomendado para menores de 15 anos.
Outros grupos de risco: (vide **CONTRAINDICAÇÕES** e **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Para as doses recomendadas, nenhum efeito adverso na habilidade de se concentrar e reagir é conhecido.
Entretanto, pelo menos com doses elevadas, deve-se levar em consideração que as habilidades para se concentrar e reagir podem estar prejudicadas, constituindo risco em situações em que estas habilidades são de importância especial (ex.: operar carros ou máquinas), especialmente quando álcool foi consumido.

Sensibilidade cruzada

Pacientes que apresentam reações anafilactoides à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outros analgésicos não narcóticos.
Pacientes que apresentam reações anafiláticas ou outras imunologicamente-mediadas, ou seja, reações alérgicas (ex.: agranulocitose) à dipirona podem apresentar um risco especial para reações semelhantes a outras pirazolonas ou pirazolidinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Indução farmacocinética de enzimas metabolizadoras: a dipirona pode induzir enzimas metabolizadoras, incluindo CYP2B6 e CYP3A4.
A coadministração de dipirona com substratos do CYP2B6 e/ou CYP3A4, como bupropiona, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimo ou sertralina, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas destes medicamentos. Portanto, recomenda-se cautela quando dipirona e substrato de CYP2B6 e/ou CYP3A4 são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser seguidos de monitoramento terapêutico do medicamento.

Valproato: a dipirona pode diminuir os níveis séricos de valproato quando coadministrado, o que pode resultar em eficácia potencialmente diminuída do valproato. Os prescritores devem monitorar a resposta clínica (controle das convulsões ou controle do humor) e considerar o monitoramento dos níveis séricos de valproato, conforme apropriado.
Adicionar dipirona ao metotrexato pode aumentar a hematotoxicidade do metotrexato, particularmente em pacientes idosos. Portanto, esta combinação deve ser evitada.
A dipirona pode reduzir o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária, quando tomado concomitantemente. Portanto, esta combinação deve ser usada com cautela em pacientes que tomam ácido acetilsalicílico em baixas doses para proteção cardiovascular.
Medicamento-alimentos: não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos e dipirona.
Medicamento-exames laboratoriais: foram reportadas interferências em testes laboratoriais que utilizam reações de Trinder (por exemplo: testes para medir níveis séricos de creatinina, triglicérides, colesterol HDL e ácido úrico) em pacientes utilizando dipirona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar 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.
Dipirona monoidratada 500 mg apresenta-se na forma de um comprimido simples, circular, branco a levemente amarelado, não sulcado.
Dipirona monoidratada 1 g apresenta-se na forma de um comprimido simples oblongo, de coloração branca a levemente amarelada, sulcado em uma das faces.
O comprimido de 1 g pode ser partido. A parte não utilizada do comprimido deve ser guardada na embalagem original e administrada no prazo máximo de 1 dia.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de usar
Tomar o comprimido com líquido (aproximadamente ½ a 1 copo), por via oral.
Posologia
Comprimidos 500 mg: adultos e adolescentes acima de 15 anos: 1 a 2 comprimidos até 4 vezes ao dia.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.
Comprimidos 1 g: adultos e adolescentes acima de 15 anos: ½ a 1 comprimido até 4 vezes ao dia.
Se o efeito de uma única dose for insuficiente ou após o efeito analgésico ter diminuído, a dose pode ser repetida respeitando-se a posologia e a dose máxima diária, conforme descrito acima. A princípio, a dose e a via de administração escolhidas dependem do efeito analgésico desejado e das condições do paciente. Em muitos casos, a administração oral ou retal é suficiente para obter analgesia satisfatória.
Quando for necessário um efeito analgésico de início rápido ou quando a administração por via oral ou retal for contraindicada, recomenda-se a administração por via intravenosa ou intramuscular.
O tratamento pode ser interrompido a qualquer instante sem provocar danos ao paciente, inerentes à retirada da medicação.
Não há estudos dos efeitos de dipirona administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.
Este medicamento não deve ser mastigado.
Populações especiais
Em pacientes com insuficiência renal ou hepática recomenda-se que o uso de altas doses de dipirona seja evitado, uma vez que a taxa de eliminação é reduzida nestes pacientes. Entretanto, para tratamento em curto prazo não é necessária redução da dose. Não existe experiência com o uso de dipirona em longo prazo em pacientes com insuficiência renal ou hepática.
Em pacientes idosos e pacientes debilitados deve-se considerar a possibilidade das funções hepática e renal estarem prejudicadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:
Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).
Distúrbios cardíacos: Síndrome de Kounis (aparecimento simultâneo de eventos coronarianos agudos e reações alérgicas ou anafilactoides. Engloba conceitos como infarto alérgico e angina alérgica).

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/340fc4e5-639b-4527-af03-8aad327beb8c.pdf Página 1610 de 7280

Distúrbios do sistema imunológico: a dipirona pode causar choque anafilático, reações anafiláticas/anafilactoides que podem se tornar graves com risco à vida e, em alguns casos, serem fatais. Estas reações podem ocorrer mesmo após este medicamento ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões sem complicações.
Estas reações medicamentosas podem desenvolver-se imediatamente após a administração de dipirona ou horas mais tarde; contudo, a tendência normal é que estes eventos ocorram na primeira hora após a administração.
Normalmente, reações anafiláticas/anafilactoides leves manifestam-se na forma de sintomas cutâneos ou nas mucosas (tais como: prurido, ardor, rubor, urticária, edema), dispneia e, menos frequentemente, doenças/sintomas gastrointestinais.
Estas reações leves podem progredir para formas graves com urticária generalizada, angioedema grave (até mesmo envolvendo a laringe), broncoespasmo grave, arritmias cardíacas, queda da pressão sanguínea (algumas vezes precedida por aumento da pressão sanguínea) e choque circulatório.
Em pacientes com síndrome da asma analgésica, reações de intolerância aparecem tipicamente na forma de crises asmáticas.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: além das manifestações de mucosas e cutâneas de reações anafiláticas/anafilactoides mencionadas acima, podem ocorrer ocasionalmente erupções medicamentosas fixas; raramente exantema e, em casos isolados, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (reação alérgica grave, envolvendo erupção cutânea na pele e mucosas) ou síndrome de Lyell ou Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (síndrome bolhosa rara e grave, caracterizada clinicamente por necrose em grandes áreas da epiderme. Confere ao paciente aspecto de grande queimadura). Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) (manifestação rara induzida por hipersensibilidade aos medicamentos levando ao surgimento de erupções cutâneas, alterações hematológicas [no sangue]) também foi relatada com frequência desconhecida (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
Distúrbios do sangue e sistema linfático: anemia aplástica, agranulocitose e pancitopenia, incluindo casos fatais, leucopenia e trombocitopenia. Estas reações são consideradas imunológicas por natureza. Elas podem ocorrer mesmo após este medicamento ter sido utilizado previamente em muitas ocasiões, sem complicações.
Para os sinais típicos de agranulocitose, vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**. A taxa de sedimentação eritrocitária é extensivamente aumentada, enquanto o aumento de nódulos linfáticos é tipicamente leve ou ausente.
Os sinais típicos de trombocitopenia incluem uma maior tendência para sangramento e aparecimento de petéquias na pele e membranas mucosas.
Distúrbios vasculares: reações hipotensivas isoladas podem ocorrer ocasionalmente após a administração, reações hipotensivas transitórias isoladas (possivelmente por mediação farmacológica e não acompanhadas por outros sinais de reações anafiláticas/anafilactoides); em casos raros, estas reações apresentam-se sob a forma de queda crítica da pressão sanguínea.
Distúrbios renais e urinários: em casos muito raros, especialmente em pacientes com histórico de doença renal, pode ocorrer piora aguda da função renal (insuficiência renal aguda), em alguns casos com oligúria, anúria ou proteinúria. Em casos isolados, pode ocorrer nefrite intersticial aguda.
Uma coloração avermelhada pode ser observada algumas vezes na urina. Isso pode ocorrer devido à presença do metabólito ácido rubazônico, em baixas concentrações.
Distúrbios gastrointestinais: foram reportados casos de sangramento gastrointestinal.
Distúrbios hepatobiliares: lesão hepática induzida por medicamentos, incluindo hepatite aguda, icterícia, aumento das enzimas hepáticas podem ocorrer com frequência desconhecida (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Sintomas: após superdose aguda foram registradas reações como: náuseas, vômito, dor abdominal, deficiência da função renal/insuficiência renal aguda (ex.: devido à nefrite intersticial) e, mais raramente, sintomas do sistema nervoso central (vertigem, sonolência, coma, convulsões) e queda da pressão sanguínea (algumas vezes progredindo para choque) bem como arritmias cardíacas (taquicardia). Após a administração de doses muito elevadas, a excreção de um metabólito inofensivo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.
Tratamento: não existe antídoto específico conhecido para dipirona. Em caso de administração recente, deve-se limitar a absorção sistêmica adicional do princípio ativo por meio de procedimentos primários de desintoxicação, como lavagem gástrica ou aqueles que reduzem a absorção (ex.: carvão vegetal ativado). O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.2568.0041

Registrado e produzido por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br
www.pratidonaduzzi.com.br

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/01/2025.

RECICLÁVEL

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/340fc4e5-639b-4527-af03-8aad327beb8c.pdf Página 1612 de 7280

Anexo B

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. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240 ou 360 comprimidos. Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.
04/10/2022	4778300/22-0	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO	VP	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/340fc4e5-639b-4527-af03-8aad327beb8c.pdf

							GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240 ou 360 comprimidos. Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.
02/06/2021	2128245/21-5	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240 ou 360 comprimidos. Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/340fc4e5-639b-4527-af03-8aad327beb8c.pdf

									comprimidos.
14/09/2020	3127971/20-6	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.
19/09/2018	0909479/18-2	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	APRESENTAÇÕES 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.
19/06/2017	1228339/17-8	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.
14/06/2016	1920140/16-1	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	-	-	-	-	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100,

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/340fc4e5-639b-4527-af03-8aad327beb8c.pdf

		60/12							200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.
11/09/2014	0750772/14-1	10452 - GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido de 500 mg em embalagem com 20, 30, 100, 200, 480 ou 500 comprimidos. Comprimido de 1 g em embalagem com 4, 10, 20, 80, 90, 100, 120, 240, 300, 360, 500 ou 800 comprimidos.
06/11/2013	0934062/13-9	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	-	-

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/340fc4e5-639b-4527-af03-8aad327beb8c.pdf

mesilato de doxazosina

CIMED INDÚSTRIA S.A.

COMPRIMIDOS

2 MG E 4 MG

Bula PROFISSIONAL

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

mesilato de doxazosina

Medicamento genérico, Lei n° 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Comprimidos de 2 mg: embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos de 4 mg: embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 2 mg contém:
mesilato de doxazosina ..... 2,426 mg
(equivalente a 2 mg de doxazosina base)
Excipientes* q.s.p.:.....1 comprimido
Cada comprimido de 4 mg contém:
mesilato de doxazosina ..... 4,852 mg
(equivalente a 4 mg de doxazosina base)
Excipientes* q.s.p.:.....1 comprimido
*lactose, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
Hiperplasia prostática benigna
O mesilato de doxazosina é indicado para o tratamento dos sintomas clínicos da hiperplasia prostática benigna (HPB), assim como para o tratamento da redução do fluxo urinário associada à HPB. O mesilato de doxazosina pode ser administrado em pacientes com HPB que sejam hipertensos ou normotensos. Enquanto não são observadas alterações clinicamente significativas na pressão sanguínea de pacientes normotensos com HPB, pacientes com HPB e hipertensão apresentam ambas as condições tratadas efetivamente com monoterapia com mesilato de doxazosina.
Hipertensão
O mesilato de doxazosina é indicado para o tratamento da hipertensão e pode ser utilizado como agente inicial para o controle da pressão sanguínea na maioria dos pacientes. Em pacientes sem controle adequado com um único agente anti-hipertensivo, o mesilato de doxazosina pode ser administrado em associação a outros agentes, tais como diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, antagonistas de cálcio ou agentes inibidores da enzima conversora de angiotensina**.**

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Hiperplasia prostática benigna
A doxazosina tem mostrado ser um bloqueador efetivo do subtipo 1A dos receptores alfa-1- adrenérgicos, que correspondem a mais de 70% dos subtipos existentes na próstata. Devido a este fato, a doxazosina é eficaz em pacientes com HPB. A doxazosina tem demonstrado eficácia e segurança estáveis em tratamentos prolongados (acima de 48 meses) de pacientes com HPB. Foi demonstrado em um estudo duplo-cego e placebo-controlado com 900 pacientes com HPB que a doxazosina é superior ao placebo na melhora dos sintomas e do fluxo urinário. Alívio significativo foi verificado já em 1 semana de tratamento com doxazosina: os pacientes tratados (n = 173) apresentaram aumento significativo ($p < 0,01$) na velocidade de fluxo de 0,8 mL/segundo, comparado a uma diminuição de 0,5 mL/segundo no grupo placebo (n = 41). Em estudos de longa duração, a melhora foi mantida por até dois anos de tratamento. Em 66-71% dos pacientes, melhora acima do nível basal foi observada nos sintomas e na velocidade do fluxo urinário. Em um estudo de dose fixa, a terapia com doxazosina resultou em melhora significativa e estável na velocidade de fluxo urinário de 2,3-3,3 mL/segundo, comparada ao placebo (0,1 mL/segundo). Neste estudo, a única avaliação na qual foram feitas verificações semanais, melhoras significativas de doxazosina em relação ao placebo foram observadas em uma semana. A proporção de pacientes que responderam com melhora máxima na velocidade de fluxo $\geq$ 3 mL/segundo foram bem maiores com doxazosina (34-42%) do que com placebo (13-17%). Melhora significativamente maior

também foi verificada na velocidade média de fluxo com doxazosina (1,6 mL/segundo) em relação ao placebo (0,2 mL/segundo).

Hipertensão

Ao contrário dos agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos não-seletivos, não foi observado o aparecimento de tolerância na terapia a longo prazo. Taquicardia e elevação de renina plasmática têm sido observadas esporadicamente na terapia de manutenção. A doxazosina produz efeitos favoráveis nos lipídeos plasmáticos, com aumento significativo na relação HDL/colesterol total e reduções significativas nos triglicerídeos e colesterol total. Oferece assim uma vantagem sobre os diuréticos e betabloqueadores, que afetam estes parâmetros de maneira adversa. Com base na associação já estabelecida de hipertensão e lipídeos plasmáticos com doença coronariana, os efeitos favoráveis da terapia com doxazosina, tanto sobre a pressão sanguínea como sobre os lipídeos, indicam uma redução no risco de aparecimento de doença cardíaca coronariana. O tratamento com doxazosina tem resultado em regressão da hipertrofia ventricular esquerda, inibição de agregação plaquetária e estímulo da capacidade ativadora de plasminogênio tecidual. Além disto, a doxazosina melhora a sensibilidade à insulina em pacientes com este tipo de comprometimento. A doxazosina mostrou-se desprovida de efeitos metabólicos adversos e é adequada para uso em pacientes com asma, diabetes, disfunção do ventrículo esquerdo, gota e pacientes idosos. Um estudo *in vitro* demonstrou as propriedades antioxidantes dos metabólitos hidroxilados 6'- e 7'- da doxazosina, na concentração de 5 μM. Em um estudo clínico controlado com pacientes hipertensos, o tratamento com doxazosina foi associado a uma melhora na disfunção erétil. Além disso, os pacientes que receberam doxazosina apresentaram um menor número de novos casos de disfunção erétil do que os pacientes tratados com outros agentes anti-hipertensivos. Em análises compiladas de estudos placebo-controlados de hipertensão com cerca de 300 pacientes hipertensos por grupo de tratamento, a doxazosina, em doses de 1-16 mg uma vez ao dia diminuiu a pressão sanguínea em 24 horas para cerca de 10/8 mmHg, comparada ao placebo, na posição ortostática; e para 9/5 mmHg na posição supina. Efeitos de pico na pressão do sangue (1-6 horas) foram aumentados em torno de 50-75% (p. ex., valores do vale foram cerca de 55 - 70% do efeito de pico), com as maiores diferenças pico-vale observadas nas pressões sistólicas. Não houve diferença aparente na resposta pressórica sanguínea de caucasianos e negros ou de pacientes com mais ou menos de 65 anos de idade. Os pacientes predominantemente normocolesterolêmicos tiveram reduções menores no colesterol total do soro (2-3%), LDL colesterol (4%) e um aumento menor semelhante na proporção HDL/colesterol total (4%). Os significados clínicos destas observações não estão claros. Na mesma população de pacientes, os que receberam doxazosina aumentaram em média 0,6 kg, comparado a uma perda média de 0,1 kg dos pacientes que receberam placebo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Hiperplasia prostática benigna

A Hiperplasia prostática benigna (HPB) é uma causa comum de obstrução do fluxo urinário em homens de certa idade. HPB grave pode levar à retenção urinária e danos renais. Um componente estático e um dinâmico contribuem para os sintomas e a redução do fluxo urinário associados à HPB. O componente estático está associado ao aumento do tamanho da próstata causado, em parte, pela proliferação de células musculares lisas do estroma prostático. Entretanto, a gravidade dos sintomas da HPB e o grau de obstrução uretral não estão correlacionados diretamente ao tamanho da próstata.

O componente dinâmico da HPB está associado a um aumento no tônus muscular liso na próstata e no colo da bexiga. O tônus nesta área é mediado pelo adrenoreceptor alfa-1, que está presente em grande quantidade no estroma prostático, cápsula prostática e colo da bexiga. O bloqueio do adrenoreceptor alfa-1 diminui a resistência uretral e pode aliviar a obstrução e os sintomas da HPB.

A administração de doxazosina em pacientes com HPB sintomática resulta em melhora significativa na urodinâmica e nos sintomas associados. Acredita-se que o efeito na HPB seja resultado do bloqueio seletivo dos receptores alfa-adrenérgicos localizados no colo da bexiga, estroma e cápsula da próstata.

Hipertensão

A administração de doxazosina a pacientes hipertensos produz uma redução clinicamente significativa da pressão sanguínea como resultado da redução da resistência vascular sistêmica. Acredita-se que este efeito seja resultado do bloqueio seletivo de adrenoreceptores alfa-1, localizados nos vasos sangüíneos. Com dose única diária, reduções clinicamente significativas da pressão sanguínea são obtidas durante todo o dia até 24 horas após a administração. Ocorre redução gradual da pressão sanguínea, com picos máximos observados geralmente em 2-6 horas após a administração. Nos pacientes com hipertensão, a pressão sanguínea durante o tratamento com doxazosina é similar tanto na posição supina quanto em pé.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorção

Após a administração oral de doses terapêuticas, a doxazosina é bem absorvida com picos sanguíneos em torno de 2 horas.

Biotransformação e eliminação

A eliminação plasmática é bifásica, com meia-vida de eliminação terminal de 22 horas, o que proporciona a base para a administração em dose única diária. A doxazosina é extensamente metabolizada e menos de 5% é excretada como fármaco inalterado.

Estudos farmacocinéticos em pacientes com disfunção renal não têm demonstrado diferenças farmacocinéticas importantes quando comparados a indivíduos com função renal normal. Há apenas dados limitados de pacientes com insuficiência hepática, sobre os efeitos dos fármacos de influência conhecida sobre o metabolismo hepático (p. ex., cimetidina). Em um estudo clínico realizado com 12 pacientes com disfunção hepática moderada, a administração de dose única de doxazosina resultou em um aumento de 43% na área sob a curva (AUC) e em uma redução de 40% no clearance oral aparente. Assim como qualquer outro fármaco completamente metabolizado pelo fígado, o uso de doxazosina em pacientes com disfunção hepática deve ser feito cuidadosamente (vide "Advertências").

Aproximadamente 98% da doxazosina estão ligados às proteínas plasmáticas.

A doxazosina é extensamente metabolizada no fígado. Estudos in vitro sugerem que a principal via de eliminação é por meio de CYP 3A4; no entanto, as vias metabólicas do CYP 2D6 e CYP 2C9 também estão envolvidas para a eliminação, mas em menor extensão.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS

Carcinogênese

Administração crônica de doxazosina na dieta (até 24 meses) na dose máxima tolerada de 40 mg/kg/dia para ratos e 120 mg/kg/dia para camundongos não revelou evidências de potencial carcinogênico. As doses mais altas avaliadas em estudos com ratos e camundongos são associadas com AUCs (medida de exposição sistêmica) que são 8 vezes e 4 vezes, respectivamente, a AUC humana na dose de 16 mg/dia.

Mutagênese

Estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados ao fármaco ou seus metabólitos em nível cromossômico ou subcromossômico.

Alterações na fertilidade

Estudos em ratos mostraram redução na fertilidade de machos tratados com doxazosina em doses orais de 20 mg/kg/dia (mas não com 5 ou 10 mg/kg/dia), cerca de 4 vezes a AUC obtida com dose humana de 12 mg/dia. Este efeito foi reversível dentro de 2 semanas da retirada do fármaco. Não há relatos de qualquer efeito de doxazosina na fertilidade humana.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Mesilato de doxazosina está contraindicado em:

- hipersensibilidade ao princípio ativo, outros tipos de quinazolinas (por exemplo, prazosina, terazosina) ou a qualquer um dos excipientes.
- pacientes com história de hipotensão ortostática.
- pacientes com hiperplasia prostática benigna e congestão concomitante do trato urinário superior, infecção crônica do trato urinário ou cálculos na bexiga.
- durante a lactação (ver "Gravidez e lactação")
- pacientes com hipotensão (apenas na indicação de hiperplasia prostática benigna). Mesilato de doxazosina está contraindicado como monoterapia em pacientes com transbordamento da bexiga ou anúria com ou sem insuficiência renal progressiva.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão postural / Síncope

Início do tratamento

Devido às propriedades alfabloqueadoras da doxazosina, particularmente no início do tratamento, pacientes podem apresentar hipotensão postural, evidenciada por tonturas e fraqueza, ou raramente perda de consciência (síncope). Assim, no início do tratamento, é prudente na prática clínica monitorar a pressão sanguínea de modo a minimizar os potenciais efeitos posturais.
Quando for instituída uma terapia com qualquer alfabloqueador eficaz, o paciente deve ser informado sobre como evitar os sintomas decorrentes da hipotensão postural e quais medidas devem ser adotadas no caso dos sintomas se desenvolverem. O paciente deve ser orientado a evitar situações em que possa se ferir, como dirigir ou operar máquinas, caso sintomas como tontura ou fraqueza ocorram durante o início do tratamento com mesilato de doxazosina.
Uso em pacientes com doenças cardíacas agudas
Assim como ocorre com outros fármacos anti-hipertensivos vasodilatores, é prudente na prática clínica recomendar precaução quando se administra doxazosina a pacientes com as seguintes doenças cardíacas agudas:
- edema pulmonar devido à estenose aórtica ou mitral
- insuficiência cardíaca de alto débito
- insuficiência cardíaca direita devido a embolia pulmonar ou derrame pericárdico
- insuficiência cardíaca ventricular esquerda com baixa pressão de enchimento

Uso em pacientes com insuficiência hepática
Existem apenas dados limitados em pacientes com insuficiência hepática e sobre o efeito de fármacos conhecidos por influenciar o metabolismo hepático (por exemplo, cimetidina). Assim como ocorre com qualquer fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, o mesilato de doxazosina deve ser administrado com cautela em pacientes com evidências de insuficiência hepática.
Visto não existir experiência clínica em pacientes com insuficiência hepática grave, não se recomenda a utilização de doxazosina nestes pacientes.
Uso com inibidores de PDE-5 (5-fosfodiesterase)
O uso concomitante de doxazosina com inibidores da 5-fosfodiesterase (como sildenafila, tadalafila, vardenafila) deve ser feito com cautela já que ambos os fármacos possuem efeitos vasodilatadores, podendo ocorrer hipotensão sintomática em alguns pacientes.
Para reduzir o risco de hipotensão ortostática, é recomendado iniciar o tratamento com inibidores da 5-fosfodiesterase apenas se o paciente estiver hemodinamicamente estável pelo uso de alfabloqueadores. Adicionalmente, é recomendado iniciar o tratamento com inibidores da 5-fosfodiesterase com a menor dose possível e respeitar um intervalo de 6 horas após a tomada da doxazosina. Não foram realizados estudos com a doxazosina em formulações de liberação prolongada.
Uso em pacientes com insuficiência renal
Não existem evidências de que o mesilato de doxazosina agrave a insuficiência renal. No entanto, a introdução do mesilato de doxazosina e ajuste de dose devem ser realizados com grande cuidado.
Uso em pacientes sujeitos à cirurgia de catarata
Foi observada Síndrome Intraoperatória da Íris Frouxa (IFIS, uma variante da síndrome da pupila pequena) durante cirurgia de catarata em alguns pacientes em tratamento ou recentemente tratados com tansulosina.
Casos isolados foram também notificados com outros bloqueadores alfa-1 e a possibilidade de um efeito de classe não pode ser excluída. Como a IFIS pode levar a um aumento das complicações de procedimentos durante a cirurgia de catarata, os oftalmologistas devem estar cientes antes da cirurgia do uso corrente ou anterior de bloqueadores alfa-1.
A meia-vida terminal média da doxazosina é de 22 horas. Ela pode ser prolongada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. A taxa de ajuste da dose pode precisar ser lentificada.
Em alguns pacientes com insuficiência ventricular esquerda, a diminuição do enchimento ventricular esquerdo associado à terapia intensa pode resultar em uma queda significativa do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica após administração de doxazosina. Estes efeitos devem ser considerados quando da introdução da terapia e ajuste contínuo da dose utilizada.
Priapismo
Ereções prolongadas e priapismo foram relatados com bloqueadores alfa-1, incluindo doxazosina em experiência pós-comercialização. No caso de uma ereção persistente por mais de 4 horas, o paciente deve buscar assistência médica imediata. O priapismo quando não tratado imediatamente pode resultar em danos ao tecido do pênis e na perda permanente de potência.
Pesquisa do câncer da próstata
O câncer da próstata causa muitos dos sintomas associados à HPB e os dois distúrbios podem coexistir. O câncer da próstata deve, portanto, ser descartado antes do início da terapia com doxazosina para o tratamento dos sintomas da HPB.

Uso em crianças
A segurança e a eficácia de doxazosina ainda não foram estabelecidas em crianças. Portanto, este medicamento não deve ser administrado a pacientes pediátricos.
Uso em idosos
Não há recomendação específica para essa faixa etária. A dose usual recomendada para adultos pode ser administrada para pacientes idosos.
Gravidez e lactação
Para a indicação de hipertensão:
Uso durante a gravidez: Como não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, a segurança de uso do mesilato de doxazosina durante a gravidez não foi estabelecida. Assim, durante a gravidez, o mesilato de doxazosina deve ser utilizado apenas se, a critério médico, os benefícios superarem os riscos potenciais. Embora não tenham sido observados efeitos teratogênicos com a doxazosina em estudos com animais, observou-se uma redução da sobrevivência fetal em animais tratados com doses extremamente altas.
Uso durante a lactação
A excreção de doxazosina no leite materno demonstrou ser muito baixa (com a dose relativa do bebê menor que 1%). No entanto, os dados em humanos são muito limitados. Um risco para o recém-nascido ou lactente não pode ser excluído e, portanto, a doxazosina deve ser usada apenas quando, a critério médico, os benefícios superarem os riscos potenciais.
Para a indicação de hiperplasia prostática benigna:
Esta seção não se aplica.
O mesilato de doxazosina é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas
A habilidade em atividades como operar máquinas ou dirigir veículos pode ser prejudicada, especialmente no início da terapia. O fármaco também pode induzir sonolência. Os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas, a menos que tenha sido demonstrado que sua atenção ou destreza não foram afetados.
A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente
Como este medicamento contém lactose, seu emprego não é recomendado em pacientes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da fosfodiesterase-5 (por exemplo, sildenafila, tadalafila, vardenafila: O uso concomitante de doxazosina com inibidores da PDE-5 pode ocasionar hipotensão sintomática em alguns pacientes (vide “Advertências e Precauções”). Não foram realizados estudos com a doxazosina em formulações de liberação prolongada.
A doxazosina se encontra altamente ligada às proteínas plasmáticas (98%). Dados in vitro no plasma humano indicam que a doxazosina não apresenta efeito sobre a ligação proteica de fármacos testados (digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina).
Estudos in vitro sugerem que a doxazosina é um substrato do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Deve-se ter cautela ao se administrar a doxazosina concomitantemente com um inibidor forte do CYP 3A4, como claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina ou voriconazol.
A doxazosina, sob forma de comprimido simples, foi administrada sem qualquer interação medicamentosa adversa nas experiências clínicas com diuréticos tiazídicos, furosemida, agentes betabloqueadores, anti-inflamatórios não-esteroidais, antibióticos, hipoglicemiantes orais, agentes uricosúricos e anticoagulantes. No entanto, não estão disponíveis dados provenientes de estudos formais de interação entre medicamentos.
A doxazosina potencializa a ação de diminuição da pressão arterial de outros alfabloqueadores e anti-hipertensivos.
Em um estudo aberto, randômico, placebo-controlado em 22 voluntários sadios do sexo masculino, a administração de uma dose única de 1 mg de doxazosina no dia 1 num regime oral de 4 dias de cimetidina (400 mg duas vezes ao dia) resultou em um aumento de 10% da AUC média da doxazosina e em nenhuma alteração estatisticamente significativa na Cmáx média e na meia-vida média da doxazosina. O aumento de 10% na AUC média para a doxazosina com a cimetidina está dentro da variação interindividual (27%) da AUC média para doxazosina com placebo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O mesilato de doxazosina comprimidos deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC), 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:
mesilato de doxazosina 2 mg comprimido: branco, circular, plano com vinco unilateral.
mesilato de doxazosina 4 mg comprimido: branco, circular, biconvexo liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Os comprimidos de mesilato de doxazosina podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

Hiperplasia prostática benigna
A dose inicial recomendada de mesilato de doxazosina é de 1 mg administrado em dose única diária, por via oral, a fim de minimizar a potencial ocorrência de hipotensão postural e/ou síncope (vide "Advertências e precauções"). Conforme a resposta sintomatológica de HPB e urodinâmica individual do paciente, a dose pode ser aumentada após 1 ou 2 semanas de tratamento para 2 mg, e assim a intervalos similares para 4 mg e 8 mg, sendo esta a dose máxima recomendada.

Hipertensão
A dose total de mesilato de doxazosina varia de 1 a 16 mg diários. Recomenda-se uma dose inicial de 1 mg administrado em dose única diária por 1 ou 2 semanas, a fim de minimizar a potencial ocorrência de hipotensão postural e/ou síncope (vide "Advertências e precauções"). Dependendo da resposta individual do paciente, a dose pode ser aumentada após 1 ou 2 semanas de tratamento para 2 mg, e assim a intervalos similares para 4 mg, 8 mg e 16 mg, até se obter a redução de pressão desejada. O intervalo de dose usualmente recomendado é de 2 a 4 mg diários.

População pediátrica
A segurança e a eficácia do mesilato de doxazosina em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

Pacientes idosos
Mesma dosagem de adulto. Em comum com outros medicamentos desta classe, a dosagem deve ser mantida tão baixa quanto possível e incrementos feitos sob rigoroso acompanhamento.

Pacientes com insuficiência renal
Como não há alteração na farmacocinética em pacientes com insuficiência renal, recomenda-se a dose habitual para adultos. Mesilato de doxazosina não é dialisável.

Pacientes com insuficiência hepática
Existem apenas dados limitados em pacientes com insuficiência hepática e sobre o efeito de fármacos conhecidos por influenciar o metabolismo hepático (por exemplo, cimetidina). Assim como ocorre com qualquer fármaco que seja completamente metabolizado pelo fígado, o mesilato de doxazosina deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática significativa.

Dose omitida
Caso o paciente esqueça-se de administrar o produto no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.
O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

O comprimido de 2 mg pode ser partido. A parte não utilizada do comprimido deve ser guardada na embalagem original e administrada no prazo máximo de 24 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hipertensão

Nos ensaios clínicos envolvendo pacientes hipertensos, as reações adversas mais comuns associadas ao mesilato de doxazosina foram do tipo postural (raramente associadas à síncope) ou não específicas.

Hiperplasia benigna da próstata (HBP)

A experiência obtida com ensaios clínicos controlados sobre a HBP indica um perfil de efeitos adversos semelhante ao observado no tratamento da hipertensão.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados e relatados durante tratamento com doxazosina, com as seguintes frequências: Muito comuns (≥1/10); comuns (≥1/100 a <1/10); incomuns (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raros (<1/10.000), frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Muito comuns	Comuns	Incomuns	Raros	Muito raros	Frequência não conhecida
Infeções e infestações		Infeções do trato respiratório, infeções do trato urinário				
Distúrbios do sangue e do sistema linfático					Leucopenia, trombocitopenia	
Distúrbios do sistema imune			Reação medicamentosa alérgica			
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Anorexia, gota, aumento do apetite			
Distúrbios psiquiátricos			Agitação, depressão, ansiedade, insônia, nervosismo			
Distúrbios do sistema nervoso		Sonolência, tonturas, cefaleia	Acidente vascular cerebral, hipoestesia, síncope, tremor		Tonturas posturais, parestesia	
Distúrbios oculares					Visão turva	Síndrome Intraoperatória da Íris Frouxa
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Vertigens	Acufenos			
Distúrbios cardíacos		Palpitações, taquicardia	Angina *pectoris*, infarto do miocárdio		Bradicardia, arritmias cardíacas	

Distúrbios vasculares		Hipotensão, hipotensão postural			Fogachos	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Bronquite, tosse, dispneia, rinite	Epistaxe		Broncoespasmo	
Distúrbios gastrointestinais		Dor abdominal, dispepsia, boca seca, náuseas	Constipação, flatulência, vômitos, gastroenterite diarreia	Obstrução gastrointestinal (somente para a concentração de 4 mg)		
Distúrbios hepatobiliares			Resultados anormais em testes da função hepática		Colestase, hepatite, icterícia	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Prurido	Erupção cutânea		Urticária, alopecia, púrpura	
Distúrbios ósseos, musculosqueléticos e dos tecidos conjuntivos		Lombalgia, mialgia	Artralgia	Câibras, fraqueza muscular		
Distúrbios renais e urinários		Cistite, incontinência urinária	Disúria, aumento da frequência urinária, hematúria,	Poliúria	Aumento da diurese, alteração da micção, noctúria	
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama			Impotência		Ginecomastia, priapismo	Ejaculação retrógrada.
Distúrbios gerais e alterações no local de administração		Astenia, dor no peito, sintomas tipo gripais, edema periférico	Dor, edema facial		Fadiga, mal-estar	
Exames de diagnóstico			Ganho de peso			

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

10. SUPERDOSE

Caso a superdose resulte em hipotensão, o paciente deve ser imediatamente colocado na posição supina, com a cabeça mais baixa. Outras medidas de suporte devem ser tomadas se consideradas apropriadas em cada caso. Se esta medida for inadequada, choque deve ser primeiramente tratado com expansores de volume. Se necessário, utilizar um vasopressor. A função renal deve ser acompanhada e mantida, conforme necessário.

Como a doxazosina apresenta alto índice de ligação proteica, a diálise não é recomendada.

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

III- DIZERES LEGAIS
Registro: 1.4381.0217

Registrado por:
CIMED INDÚSTRIA S.A.
Avenida Angélica, 2.248, 6º andar, conjunto 61, Consolação
São Paulo - SP - CEP: 01228-200 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Produzido por:
CIMED INDÚSTRIA S.A.
Pouso Alegre/MG

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)
0800 704 46 47
cimedremedios.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões VP/VPS**	**Apresentações relacionadas**
23/10/2018	1023845/18-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2018	1023845/18-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2018	Todos os itens – versão inicial	VP/VPS	Comprimidos de 2 mg e 4 mg com 30 comprimidos.

22/01/2019	0061207193	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2019	0061207193	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2019	VP: Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Contraindicações / Advertências e precauções / Reações adversas	VP/VPS	Comprimidos de 2 mg e 4 mg com 30 comprimidos.
15/07/2020	2294836208	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2020	2294836208	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/07/2020	VP:Dizeres legais VPS: Dizeres legais e Reações adversas	VP/VPS	Comprimidos de 2 mg e 4 mg com 30 comprimidos.

18/11/2020	4068462208	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/11/2020	4068462208	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/11/2020	9. Reações adversas	VPS	Comprimidos de 2 mg e 4 mg com 30 comprimidos.
01/06/2021	2114277217	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2021	2114277217	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/06/2021	VP: Quando não devo usar este medicamento? / O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Características farmacológicas / Contraindicações / Advertências e precauções / Interações medicamentosas	VP/VPS	Comprimidos de 2 mg e 4 mg com 30 comprimidos.

12/11/2021	4487890/21-7	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2021	4487890/21-7	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/11/2021	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos de 2 mg e 4 mg com 30 comprimidos.
24/04/2024	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/04/2024	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/04/2024	VP 3 - Quando não devo usar este medicamento? 5 - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6 – Como devo usar este medicamento? Dizeres legais VPS 4 - Contraindicações 7 - Cuidados de armazenamento do medicamento 8- Posologia e modo de usar Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos de 2 mg e 4 mg com 30 comprimidos.

hiclato de doxiciclina

Pharlab Indústria Farmacêutica S.A.

Comprimido revestido

100 mg

HICLATO DE DOXICICLINA_VPS

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

hiclato de doxiciclina
Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO
O hiclato de doxiciclina 100 mg é apresentado em embalagens contendo 15 ou 20 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 8 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
hiclato de doxiciclina.....115 mg*
*equivalente a 100 mg de doxiciclina base
Excipientes q.s.p.....1 comprimido
(amido, estearato de magnésio, manitol, povidona, amidoglicolato de sódio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, azul brilhante alumínio laca e corante amarelo crepúsculo alumínio laca)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Tratamento
O hiclato de doxiciclina é indicado no tratamento das seguintes infecções:
• Febre das Montanhas Rochosas, febre tifoide e do grupo tifoide;
• Febre Q, *rickettsiose* e febre do carrapato causada por *Rickettsia*;
• Infecção respiratória causada por *Mycoplasma pneumoniae*;
• Psitacose causada por *Chlamydia psittaci*;
• Linfogranuloma venéreo causado por *Chlamydia trachomatis*;
• Uretrite não complicada, endocervicites ou infecções retais em adultos causadas por *Chlamydia trachomatis*;
• Tracoma causado por *Chlamydia trachomatis*, embora o agente infeccioso não seja sempre eliminado como observado pela imunofluorescência;
• A conjuntivite de inclusão causada por *Chlamydia trachomatis* pode ser tratada com hiclato de doxiciclina oral isolada ou em associação com agentes tópicos;
• Orquiepididimite aguda, causada por *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae*;
• Granuloma inguinal (donovanose) causado por *Calymmatobacterium granulomatis*;
• Estágios iniciais (I e II) da doença de Lyme causado por *Borrelia burgdorferi*;
• Febre recorrente causada por *Borrelia recurrentis* transmitida pelo piolho;
• Febre recorrente causada por *Borrelia duttonii* transmitida pelo carrapato;
• Uretrite não gonocócica causada por *Ureaplasma urealyticum* (micoplasma-T).
O hiclato de doxiciclina também é indicado para o tratamento de infecções causadas pelos seguintes microrganismos Gram-negativos:
• *Acinetobacter* spp.;
• *Bacteroides* spp.;
• *Fusobacterium* spp.;
• Brucelose causada por *Brucella* spp. (em associação a estreptomicina);
• Peste causada por *Yersinia pestis*;
• Tularemia causada por *Francisella tularensis*;

• Bartonelose causada por *Bartonella bacilliformis*;
• *Campylobacter fetus*;
Uma vez que muitas cepas dos seguintes grupos de microrganismos têm demonstrado serem resistentes às tetraciclinas, recomendam-se testes de suscetibilidade e cultura.
Quando os testes bacteriológicos indicarem suscetibilidade adequada ao fármaco, hiclato de doxiciclina é indicado para o tratamento de infecções causadas pelos seguintes microrganismos Gram-negativos:
• *Shigella* spp.;
• Gonorreia não complicada causada por *Neisseria gonorrhoeae*;
• Infecções respiratórias causadas por *Haemophilus influenzae*;
• Infecções respiratórias e urinárias causadas por *Klebsiella* spp.;
• *Escherichia coli*;
• *Enterobacter aerogenes*;
• *Moraxella catarrhalis.*

O hiclato de doxiciclina é indicado para o tratamento de infecções causadas pelos seguintes microrganismos Gram-positivos quando os testes bacteriológicos indicarem suscetibilidade adequada ao fármaco:
Streptococcus spp.: uma certa porcentagem de cepas de *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus faecalis* tem sido resistente às tetraciclinas. As tetraciclinas não devem ser utilizadas em infecções estreptocócicas, a menos que os microrganismos tenham demonstrado suscetibilidade às mesmas.
Carbúnculo (antraz maligno) causado por *Bacillus anthracis,* incluindo carbúnculo adquirido por inalação após exposição: para reduzir a incidência ou progressão da doença após a exposição ao *Bacillus anthracis* disperso no ar.
Em infecções do trato respiratório superior devido a estreptococos beta-hemolíticos do grupo A.
A penicilina é o fármaco usual de escolha, incluindo a profilaxia da febre reumática. Isto inclui:
• Infecções do trato respiratório superior causadas por *Streptococcus pneumoniae*;
• Em infecções de pele, tecidos moles e em infecções respiratórias devido a *Staphylococcus aureus*. As tetraciclinas não são os fármacos de escolha no tratamento de infecções estafilocócicas.
Quando a penicilina é contraindicada, o hiclato de doxiciclina é um fármaco alternativo no tratamento de:
• Actinomicose causada por *Actinomyces* spp.;
• Infecções causadas por *Clostridium* spp.;
• Sífilis causada por *Treponema pallidum* e bouba causada por *Treponema pertenue*;
• Listeriose causada por *Listeria monocytogenes*;
• Infecção de Vincent (gengivite ulcerativa aguda com necrose) causada por *Leptotrichia buccalis* (anteriormente *Fusobacterium fusiform*).

Tratamentos adjuvantes
Em amebíase intestinal aguda, hiclato de doxiciclina pode ser útil como adjuvante aos amebicidas.
Em acne grave, causada por *Acne vulgaris*, hiclato de doxiciclina pode ser útil como terapia adjuvante.

Tratamento e profilaxia
O hiclato de doxiciclina é indicado na profilaxia e no tratamento das seguintes infecções:
• Malária causada por *Plasmodium falciparum* (em áreas com malária *P. falciparum* resistente à cloroquina);
• Leptospirose causada pelo gênero *Leptospira*;
• Cólera causada por *Vibrio cholerae*.

Profilaxia
O hiclato de doxiciclina é indicado para a profilaxia das seguintes condições:
• Tifo causado por *Rickettsia tsutsugamushi;*
• Diarreia de viajantes causada por *Escherichia coli* enterotoxigênica.

HICLATO DE DOXICICLINA_VPS

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Infecções Respiratórias

Em estudo com 277 pacientes a doxiciclina (100 a 200 mg, ao dia) mostrou-se tão efetiva quanto a amoxicilina (250 a 500 mg, a cada 8 horas), ambas usadas por 14 dias, para o tratamento de bronquite aguda ou crônica, pneumonia e sinusite. A taxa de cura foi comparável nos dois braços do estudo.

A comparação do tratamento de bronquite e pneumonia com ciprofloxacino (250 mg, a cada 12 horas) *versus* doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas) mostrou taxas de resposta clínica de 96,4% e 100%, respectivamente.

A doxiciclina (200 mg/dia, por 10 dias) tem eficácia comparável a roxitromicina (150 mg a cada 12 horas, por 10 dias) no tratamento de infecções do trato respiratório inferior por *Haemophilus influenzae*, *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Chlamydia psittaci.* As taxas de resposta clínica da roxitromicina variaram de 69% a 100% comparada com 79% a 100% da doxiciclina. Foram observadas baixas incidências de eventos adversos com os dois fármacos.

Doença Inflamatória Pélvica (DIP)

A doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas) associada à amoxicilina/ácido clavulânico (625 mg a cada 8 horas), ambos por via oral por 14 dias, é um tratamento eficaz para doença inflamatória pélvica, entretanto, a frequência de eventos adversos gastrintestinais pode limitar seu uso.

Quando a combinação endovenosa de doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas) e cefoxitina (2 g, a cada 6 horas) foi comparada com clindamicina (600 a 900 mg, a cada 6-8 horas) e um aminoglicosídeo (amicacina, 7,5 mg/kg, a cada 12 horas, ou gentamicina, 2 mg/kg na primeira dose, seguido de 1,5 mg/kg, a cada 8 horas) endovenosos em pacientes internados com doença inflamatória pélvica, não foi observada diferença significativa nas taxas de cura. As pacientes receberam os fármacos por via endovenosa por no mínimo 4 dias e após a alta completaram 10 a 14 dias de tratamento, por via oral, com doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas) ou clindamicina (300 a 450 mg, 4 vezes ao dia).

A doxiciclina (200 mg na primeira dose e a seguir 100 mg/dia) e pefloxacino (800 mg/dia) são igualmente efetivos para o tratamento da doença inflamatória pélvica, quando usados em combinação com metronidazol (500 mg a cada 8 horas), segundo estudo duplo-cego randomizado com 40 pacientes que receberam o tratamento por 10 a 14 dias. A condição das pacientes determinou se a medicação seria administrada oral ou intravenosamente. Ao fim do tratamento, 9 pacientes tratadas com pefloxacino e 7 com doxiciclina foram curadas.

Infecções Sexualmente Transmissíveis

A doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas por 7 dias) tem eficácia semelhante à da azitromicina (1 g, dose única) para o tratamento de infecções por *Chlamydia trachomatis*.

Outro estudo randomizado que envolveu 182 pacientes mostrou que a efetividade destes mesmos 3 tratamentos (doxiciclina, azitromicina dose única e azitromicina 3 dias) é eficaz contra doenças sexualmente transmissíveis causadas por *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis* ou *Ureaplasma urealyticum.*

A comparação entre doxiciclina (100 mg, a cada 12 horas) e ofloxacino (300 mg, a cada 12 horas), ambos usados por via oral durante 7 dias, para o tratamento de uretrite não gonocócica e infecções por *Chlamydia trachomatis* mostrou que estas 2 opções são igualmente eficazes.

Infecções de pele/acne

Um trabalho randomizado, duplo-cego foi conduzido para comparar a eficácia de azitromicina e doxiciclina em acne vulgar. 51 pacientes foram randomizados para receber azitromicina 500 mg/d por 3 dias consecutivos por semana no primeiro mês, por 2 dias consecutivos por semana no segundo mês e 1 dia por semana no terceiro mês. O outro grupo recebeu doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia no primeiro e segundo mês e uma vez ao dia no terceiro mês. Melhora estatisticamente significativa para as lesões faciais foi observada em ambos os grupos. Assim, o estudo indicou que a azitromicina foi tão efetiva quanto à doxiciclina no tratamento de acne.

A doxiciclina (50 mg/dia por 11 a 14 semanas) é tão eficaz quanto a minociclina (50 mg a cada 12 horas por 10 a 15 semanas) para o tratamento da acne vulgar, segundo um estudo controlado realizado com 43 pacientes. O resultado do tratamento foi considerado excelente a bom em 73% dos que usaram doxiciclina *vs* 84% dos que usaram minociclina.

Para tratamento de infecções de pele e tecidos moles (pioderma, erisipela, dermatite) por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* a doxiciclina (200 mg/dia, por 10 dias) mostrou-se tão eficaz quanto a roxitromicina (150 mg a cada 12 horas por 10 dias). A taxa de cura clínica foi de 82% para doxiciclina e 92% para roxitromicina, cujas diferenças não são significativas.

Malária

Resultados significativos foram observados com atovaquona/doxiciclina (500/100 mg a cada 12 horas por 3 dias, 91% de taxa de cura) comparado com atovaquona/proguanil (1000/400 mg 1 vez ao dia por 3 dias, 100% de taxa de cura) em pacientes com malária falciparum multirresistente, numa comparação não randomizada, na Tailândia. O tempo para resolução da febre foi semelhante nos dois regimes.

A doxiciclina (100 mg/dia para crianças com peso superior a 40 kg e 50 mg/dia para os pesos inferiores) mostrou-se um agente profilático superior a cloroquina (225 mg/semana) contra malária por *Plasmodium falciparum* em um estudo randomizado que envolveu 188 escolares de áreas endêmicas da Tailândia.

Um estudo duplo-cego, prospectivo, placebo controlado envolvendo 232 voluntários realizado no Kenya, com taxa de 92% dos voluntários concluindo o estudo no período de 10 semanas, apresentou os resultados de eficácia para profilaxia de 82,7% no grupo de azitromicina 250 mg dose diária, 64,2% no grupo de azitromicina 1000 mg dose semanal, e 92,6% no grupo de doxiciclina 100 mg dose diária, concluindo que tanto a doxiciclina diária quanto a azitromicina diária são eficazes e bem toleradas como profilaxia de malária.

Outro estudo, duplo-cego, randomizado, placebo controlado envolvendo 204 soldados voluntários realizado na Indonésia, com taxa de 92% dos voluntários concluindo o estudo no período de 13 semanas, apresentou resultados de eficácia para profilaxia de 100% no grupo mefloquina 250 mg dose diária, e 99% no grupo doxiciclina 100 mg dose diária, concluindo que tanto a doxiciclina quanto a mefloquina são eficazes e bem toleradas como profilaxia de malária em soldados nesta área.

Cólera

Em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado, 261 pacientes com idade acima de 15 anos, receberam dose única de doxiciclina (200 ou 300 mg) ou doses múltiplas de tetraciclina (500 mg a cada 6 horas). Concluiu-se que dose única de 300 mg de doxiciclina foi tão eficaz quanto doses padrões múltiplas de tetraciclina.

Doença de Lyme

Em um estudo randomizado, multicêntrico e aberto foi realizado a fim de comparar as eficácias de azitromicina e doxiciclina no tratamento de pacientes com a doença de Lyme associada com *eritema migrans*. 88 pacientes foram envolvidos, sendo 48 tratados com azitromicina, 500 mg duas vezes no 1º dia, seguidos de 500 mg uma vez por dia para os próximos 4 dias ou doxiciclina (40 pacientes) 100 mg duas vezes por 14 dias. A azitromicina (uma dose total de 3 g) é igualmente eficaz à doxiciclina como tratamento padrão para *eritema migrans* em pacientes adultos.

Febre Q

Um estudo comparativo seguiu 35 pacientes com endocardite-febre Q comparando doxiciclina/floxacino (100 mg a cada 12 horas/200 mg a cada 8 horas) com doxiciclina/hidroxicloroquina (100 mg a cada 12 horas/200 mg a cada 8 horas). Observou-se que a opção doxiciclina/hidroxicloroquina trata mais rapidamente o quadro (em média 18 meses *vs* 55 meses) e diminui o número de recaídas.

Sífilis

A doxiciclina é a opção recomendada para o tratamento de sífilis em pacientes com hipersensibilidade à penicilina. Em um estudo que acompanhou 51 pacientes tratados com doxiciclina (200 mg/dia em 2 doses, durante 28 dias) em cursos repetidos 3 ou 4 vezes ao longo de um ano observou taxa de cura de 100% nos portadores da forma primária, 60% da forma secundária, 68% da terciária em adultos e 90% em sífilis congênita.

Referências

HICLATO DE DOXICICLINA_VPS

1. J. G. Richards. Doxycycline and amoxycillin in respiratory infections: a comparative assessment in general practice Current Medical Research & Opinion. 6 (6) pp. 393-7; 1980.
2. P. M. Bantz, J. Grote, W. Peters-Haertel, J. Stahmann, J. Timm, R. Kasten and H. Bruck. Low-dose ciprofloxacin in respiratory tract infections. A randomized comparison with doxycycline in general practice. American Journal of Medicine. 82 (4 A) pp. 208-210; 1987.
3. J. Marsac, G. Akoun, P. Balmes, P. Butaeye, J. Charpin, J. Corroler, G. Courty, A. Depierre, P. Dournovo, R. Druart, R. Dumont, A. Emonot, C. Fabre, P. Freour, P. Guibout, C. Janbon, J. Kermarec, P. Lamy, V. Macquet and D. Patte. Multicentre comparative study of the efficacy and safety of roxithromycin and doxycycline in the treatment of lower respiratory tract infection. British Journal of Clinical Practice. 42 (SUPPL. 55) pp. 100-101; 1988.
4. Hanssen P. Wolner, J. Paavonen, N. Kiviat, D. Landers, R. L. Sweet and D. A. Eschenbach. Ambulatory Treatment of Suspected Pelvic Inflammatory Disease with Augmentin, with or without Doxycycline Am. J. Obstet.Gynecol. 158 (3) pp. Pt. 1; 1988.
5. B. Maria, A. Dublanchet, J. Strecker, N. Dennemark, A. Genazzani, P. Fioretti, M. Schoon, C. Ponte, J. X. Montosa, M. D. J. Cami, E. F. Torrus, P. De la Fuente Perez, A. R. N. Belaustegui, J. M. E. Salinas, A. Fetih, H. Hren-Vencelj, B. Stanimirovic, L. Krstic, L. Ivanovic, M. L. Noah and *et al*. Comparative evaluation of clindamycin/gentamicin and cefoxitin/doxycycline for treatment of pelvic inflammatory disease: A multi-center trial Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 71 (2) pp. 129-134; 1992.
6. E. H. Witte, A. A. W. Peters, I. B. C. Smit, M. C. G. J. Van der Linden, R. P. Mouton, J. W. M. Van der Meer and E. J. M. Van Erp Abstract. A comparison of pefloxacin/metronidazole and doxycycline/metronidazole in the treatment of laparoscopically confirmed acute pelvic inflammatory disease European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. 50 (2) pp. 153-158; 1993.
7. A. Nilsen, A. Halsos, A. Johansen, E. Hansen, E. Torud, D. Moseng, G. A double blind study of single dose azithromycin and doxycycline in the treatment of chlamydial urethritis in males. Genitourinary Medicine. 68 (5) pp. 325-7; 1992.
8. O. Steingrimsson, J. H. Olafsson, H. Thorarinsson, R. W. Ryan, R. B. Johnson and R. C. Tilton. Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 25 Suppl A pp. 109-14; 1990.
9. Multicenter randomized trial of ofloxacin *versus* cefoxitin and doxycycline in outpatient treatment of pelvic inflammatory disease Southern Medical Journal. 86 (6) pp. 604-610; 1993.
10. S. Kus, D. Yucelten and A. Aytug. Comparison of efficacy of azithromycin *vs*. doxycycline in the treatment of acne vulgaris Clinical & Experimental Dermatology. 30 (3) pp. 215-20; 2005.
11. P. V. Harrison. A comparison of doxycycline and minocycline in the treatment of acne vulgaris Clinical and Experimental Dermatology. 13 (4) pp. 242-244; 1988.
12. P. Agache, P. Amblard, G. Moulin, H. Barriere, L. Texier and C. Beylot. Roxithromycin in Skin and Soft Tissue Infections J.Antimicrob.Chemother. 20 pp. Suppl. B; 1987.
13. Sornchai Looareesuwan, Chaisin Viravan, H. Kyle Webster, Dennis E. Kyle, David B. Hutchinson, and Craig J. Canfield. Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. Am. J. Trop. Med. Hyg., 54(1):62-66. 1996.
14. Aaron L. Baggish and David R. Hill. Antiparasitic Agent Atovaquone. Antimicrobial agents and chemotherapy, Vol. 46, No. 5, p. 1163–1173. 2002.
15. Andersen, S. L., A. J. Oloo, D. M. Gordon, O. B. Ragama, G. M. Aleman, J. D. Berman, D. B. Tang, M. W. Dunne, and G. D. Shanks. Successful double-blinded, randomized, placebo-controlled field trial of azithromycin and doxycycline as prophylaxis for malaria in western Kenya. Clin. Infect. Dis. 26:146–150. 1998.
16. Ohrt, C., T. L. Richie, H. Widjaja, D. Shanks, J. Fitriadi, D. J. Fryauff, J. Handschin, D. Tang, B. Sandjaja, E. Titra, L. Hadiarso, G. Watt, and F. S. Wignall. Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. Ann. Intern. Med. 126:963–972. 1997.
17. A. N. Alam, N. H. Alam, T. Ahmed and D. A. Sack. Randomised double blind trial of single dose doxycycline for treating cholera in adults BMJ. 300 (6740) pp. 1619-21; 1990.
18. B. Barsic, T. Maretic, L. Majerus and J. Strugar. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection. 28 (3) pp. 153-6; 2000.

HICLATO DE DOXICICLINA_VPS

19. D. Raoult, P. Houpikan, Dupont H. Tissot, J. M. Riss, Dijane J. Arditi and P. Brouqui. Treatment of Q fever endocarditis. Comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. Arch.Intern.Med. 159 (2) pp. 167-73; 1999.
20. Y. Onoda. Therapeutic effect of oral doxycycline on syphilis. British Journal of Venereal Diseases. 55 (2) pp. 110-5; 1979.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A doxiciclina é primariamente bacteriostática e acredita-se que exerça sua ação antimicrobiana pela inibição da síntese proteica. A doxiciclina é ativa contra uma ampla variedade de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo:

Bactérias Gram-negativas

- *Acinetobacter* spp. (anteriormente *Mima* e *Herellea* spp.);
- *Bacteroides* spp.;
- *Bartonella bacilliformis;*
- *Brucella* spp.;
- *Calymmatobacterium granulomatis;*
- *Campylobacter fetus;*
- *Enterobacter aerogenes;*
- *Escherichia coli;*
- *Francisella tularensis* (anteriormente *Pasteurella tularensis*);
- *Haemophilus ducreyi;*
- *Haemophilus influenza;*
- *Klebsiella* spp.;
- *Moraxella catarrhalis;*
- *Neisseria gonorrhoeae;*
- *Shigella* spp.;
- *Vibrio cholera* (anteriormente *Vibrio comma*);
- *Yersinia pestis* (anteriormente *Pasteurella pestis*).

Bactérias Gram-positivas

- Streptococo alfa-hemolítico (grupo viridans);
- Grupo enterococo (*S. faecalis* e *S. faecium*);
- *Streptococcus pneumoniae;*
- *Streptococcus pyogenes.*

Outros microrganismos

- *Actinomyces* spp.;
- *Bacillus anthracis;*
- *Balantidium coli;*
- *Borrelia burgdorferi;*
- *Borrelia duttonii;*
- *Borrelia recurrentis;*
- *Chlamydia psittaci;*
- *Chlamydia trachomatis;*
- *Clostridium* spp.;
- *Entamoeba* spp.*;*
- *Fusobacterium* spp.;
- *Leptotrichia buccalis* (anteriormente *Fusobacterium fusiforme*);

- *Leptospira* spp.;
- *Listeria monocytogenes;*
- *Mycoplasma pneumoniae;*
- *Plasmodium falciparum* (somente formas eritrocíticas assexuadas);
- *Propionibacterium acnes;*
- *Rickettsia;*
- *Treponema pallidum;*
- *Treponema pertenue;*
- *Ureaplasma urealyticum.*

Propriedades Farmacocinéticas

As tetraciclinas são prontamente absorvidas e se ligam em grau variável às proteínas plasmáticas. São concentradas pelo fígado na bile e excretadas na urina e fezes em altas concentrações e sob a forma biologicamente ativa. A doxiciclina é praticamente toda absorvida após a administração oral. Os estudos realizados até o momento indicam que a absorção da doxiciclina, ao contrário de outras tetraciclinas, não é acentuadamente influenciada pela ingestão de alimentos ou leite.

Após a administração de 200 mg de doxiciclina a voluntários adultos sadios, o pico médio dos níveis séricos foi de 2,6 mcg/mL após 2 horas, diminuindo para 1,45 mcg/mL em 24 horas. A excreção renal de doxiciclina é de aproximadamente 40% após 72 horas em indivíduos com a função renal normal (clearance de creatinina em cerca de 75 mL/min). Esta porcentagem de excreção pode ser reduzida para um intervalo tão baixo como 1-5% após 72 horas em indivíduos com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina inferior a 10 mL/min). Os estudos não demonstraram diferença significativa na meia-vida sérica da doxiciclina (em um intervalo de 18 a 22 horas) em indivíduos com função renal normal e com insuficiência renal grave.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Não foram conduzidos estudos em longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico de doxiciclina. Entretanto, foi evidenciada uma atividade oncogênica em ratos nos estudos com os seguintes antibióticos: oxitetraciclina (tumor adrenal e pituitário) e minociclina (tumor tireoidiano).

Do mesmo modo, embora estudos de mutagenicidade com doxiciclina não tenham sido conduzidos, foram relatados em ensaios *in vitro* com células de mamíferos, resultados positivos com os antibióticos relacionados (tetraciclina, oxitetraciclina).

A administração oral de doxiciclina em altas doses como 250 mg/kg/dia, não teve efeito aparente na fertilidade de ratas. Efeitos na fertilidade masculina não foram estudados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O hiclato de doxiciclina é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade à doxiciclina, qualquer componente da fórmula ou qualquer tetraciclina.

Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes e lactantes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 8 anos de idade.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, azul brilhante alumínio laca e amarelo crepúsculo alumínio laca que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em crianças

Assim como ocorre com outras tetraciclinas, a doxiciclina forma um complexo cálcico estável em qualquer tecido ósseo em formação. Foi observada uma redução no índice de crescimento da fíbula em prematuros, aos quais foram administradas doses orais de 25 mg/kg de tetraciclina, a cada 6 horas. Esta reação mostrou ser reversível com a descontinuação do medicamento.

O uso de medicamentos da classe das tetraciclinas durante o desenvolvimento da dentição (segunda metade da gravidez, primeira infância e crianças até os 8 anos de idade) pode causar descoloração permanente dos dentes (amarelo-cinza-amarronzado). Esta reação adversa é mais comum durante tratamentos prolongados, mas foi observada em tratamentos repetidos a curto prazo. Hipoplasia do esmalte dental também foi relatada. Usar a doxiciclina em pacientes pediátricos de 8

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1908f322-5f29-4626-936e-a7fb6537bf94.pdf

anos de idade ou menores, somente quando se espera que os benefícios potenciais superem os riscos em condições graves ou com risco de vida (por exemplo, antraz, febre maculosa), particularmente quando não há terapias alternativas.

Geral

Reações cutâneas graves, tais como dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), foram relatadas em pacientes recebendo doxiciclina (vide item 9. Reações Adversas). Em caso de reações cutâneas graves ocorrerem, a doxiciclina deve ser descontinuada imediatamente e terapia apropriada deve ser instituída.

Hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) tem sido associada com o uso de tetraciclinas, incluindo a doxiciclina. A hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) é geralmente transitória, no entanto, casos de perda visual permanente secundária à hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) têm sido relatados com tetraciclinas, incluindo a doxiciclina. Se o distúrbio visual ocorrer durante o tratamento, uma rápida avaliação oftalmológica é justificada. Uma vez que a pressão intracraniana pode permanecer elevada por semanas após cessação do medicamento, os pacientes devem ser monitorados até que se estabilizem. O uso concomitante de isotretinoína e doxiciclina deve ser evitado porque a isotretinoína também é conhecida por causar hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral).

Colite pseudomembranosa tem sido relatada com aproximadamente todos os agentes antibacterianos, incluindodo xiciclina, e variou em gravidade de leve até risco à vida. É importante considerar o diagnóstico em pacientes que apresentam diarreia subsequente à administração de agentes antibacterianos.

Diarreia associada à *Clostridium difficile* (CDAD) foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos, incluindo doxiciclina e pode variar em gravidade de diarreia leve à colite fatal. O tratamento com agentes antibacterianos altera a flora normal do cólon, resultando em um supercrescimento de *C. difficile*.

As toxinas A e B produzidas por *C. difficile* contribuem para o desenvolvimento de CDAD. Hipertoxina produzida por cepas de *C. difficile* resultam em aumento da morbidade e mortalidade, uma vez que estas infecções podem ser refratárias à terapia antimicrobiana e podem requerer colectomia. CDAD deve ser considerada em todos os pacientes que apresentam diarreia após o uso de antibióticos. Cuidadoso histórico médico é necessário, uma vez que há relatos que CDAD pode ocorrer em até dois meses após a administração de agentes antibacterianos.

O uso de antibióticos pode ocasionalmente resultar no supercrescimento de microrganismos não suscetíveis, incluindo fungos. Portanto, é essencial a constante observação do paciente. Caso apareçam microrganismos resistentes, o antibiótico deve ser descontinuado e terapia adequada instituída.

Casos de esofagite e ulcerações esofágicas foram relatados em pacientes que receberam medicamentos na forma de cápsulas e comprimidos da classe das tetraciclinas, incluindo a doxiciclina. A maior parte destes pacientes tomou a medicação imediatamente antes de se deitar.

A ação antianabólica das tetraciclinas pode causar um aumento do nitrogênio ureico sanguíneo. Estudos realizados até o momento indicam que esta ação antianabólica não ocorre com o uso da doxiciclina em pacientes com comprometimento da função renal.

Anormalidades na função hepática foram raramente relatadas e foram causadas tanto pela administração oral como pela parenteral de tetraciclinas, incluindo a doxiciclina.

Em tratamentos prolongados, uma avaliação laboratorial periódica dos sistemas orgânicos incluindo hematopoiético, renal e hepático deverá ser realizada.

A fotossensibilidade manifestada por uma reação de queimadura solar exagerada tem sido observada em alguns indivíduos tomando as tetraciclinas, incluindo a doxiciclina. Os pacientes susceptíveis a exposição à luz solar direta ou à luz ultravioleta devem ser avisados que esta reação pode ocorrer com medicamentos como a tetraciclina, e tratamento deve ser interrompido aos primeiros indícios de eritema cutâneo.

Ao se tratar pacientes portadores de doenças venéreas quando se suspeita de sífilis coexistente, procedimentos de diagnóstico adequado, incluindo microscopia em campo escuro devem ser utilizados. Em todos os casos testes sorológicos devem ser realizados mensalmente, durante pelo menos quatro meses.

Infecções devido a estreptococos beta-hemolíticos do grupo A devem ser tratadas por no mínimo 10 dias.

Informação para o paciente

HICLATO DE DOXICICLINA_VPS

Todos os pacientes em tratamento com doxiciclina devem ser avisados:
- a evitar exposição excessiva à luz solar ou à luz ultravioleta artificial durante o tratamento com doxiciclina e o tratamento deve ser descontinuado se ocorrer fototoxicidade (por ex. erupções cutâneas). O uso de protetores ou bloqueadores solares deve ser considerado;
- a beber bastante líquido junto com o medicamento para reduzir o risco de irritação e ulcerações no esôfago;
- a absorção das tetraciclinas é reduzida quando usada com o subsalicilato de bismuto;
- o uso de doxiciclina pode aumentar a incidência de candidíase vaginal.

Fertilidade, gravidez e lactação
Uso durante a gravidez
A doxiciclina não foi estudada em pacientes grávidas. Não deve ser utilizada em gestantes a menos que, no julgamento do médico, o potencial benefício supere o risco (vide item 5 – Advertências e Precauções – Uso em
Crianças).
Resultados de estudos em animais indicam que as tetraciclinas atravessam a barreira placentária, são encontradas nos tecidos fetais e podem ter efeitos tóxicos no desenvolvimento do feto (geralmente relacionados ao retardo no desenvolvimento esquelético). Evidências de embriotoxicidade também foram observadas em animais tratados no período inicial da gestação.
O hiclato de doxiciclina é um medicamento classificado na categoria D de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez

Lactação
Assim como ocorre com outras tetraciclinas, a doxiciclina forma um complexo cálcico estável em qualquer tecido ósseo em formação. Foi observada uma redução no índice de crescimento da fíbula em prematuros, aos quais foram administradas doses orais de 25 mg/kg de tetraciclina a cada 6 horas. Esta reação mostrou ser reversível com a descontinuação do medicamento (vide item 5 – Advertências e Precauções – Uso em crianças).
A doxiciclina deve ser evitada em lactantes. As tetraciclinas, incluindo a doxiciclina, são encontradas no leite de lactantes que estejam utilizando medicamentos pertencentes a esta classe.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas
O efeito da doxiciclina na habilidade de dirigir e operar máquinas pesadas não foi estudado. Não há evidências sugerindo que a doxiciclina afete estas habilidades.

CONTÉM açúcar.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Foram relatados prolongamentos no tempo de protrombina em pacientes utilizando varfarina e doxiciclina. Em virtude das tetraciclinas demonstrarem deprimir a atividade protrombínica do plasma, pacientes que estiverem tomando anticoagulantes podem necessitar de uma redução na dosagem dos mesmos.
Tendo em vista que os medicamentos bacteriostáticos podem interferir na ação bactericida da penicilina, é aconselhável evitar a administração de doxiciclina juntamente com penicilina.
A absorção das tetraciclinas é prejudicada por antiácidos que contenham alumínio, cálcio, magnésio ou outros medicamentos que contenham estes cátions, preparações que contenham ferro ou sais de bismuto.

O álcool, barbitúricos, carbamazepina e fenitoína diminuem a meia-vida da doxiciclina.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1908f322-5f29-4626-936e-a7fb6537bf94.pdf

O uso concomitante de tetraciclinas e metoxiflurano tem causado toxicidade renal fatal.

O uso concomitante de tetraciclinas pode tornar os contraceptivos orais menos eficazes.

Interações em testes laboratoriais
Devido a uma interferência no teste de fluorescência, pode ocorrer uma falsa elevação nos níveis de catecolamina na urina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Aemazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30ºC). Proteger da luz e umidade.
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento o prazo de validade do hiclato de doxiciclina é 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 produto: comprimido revestido, circular, biconvexo, de coloração verde-azulada.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Dosagem
A dose usual e a frequência da administração de hiclato de doxiciclina diferem da maioria das tetraciclinas. Doses maiores que as recomendadas podem resultar em um aumento da incidência de reações adversas.
O tratamento deve continuar por pelo menos 24 a 48 horas após o desaparecimento dos sintomas e febre. Quando utilizada em infecções estreptocócicas, o tratamento deve ser mantido durante 10 dias para prevenir o aparecimento de febre reumática e glomerulonefrite.
Administração
O hiclato de doxiciclina comprimidos revestidos sob a forma de doxiciclina mono-hidratada pode ser tomado com uma quantidade adequada de líquido.
Recomenda-se a ingestão de quantidades adequadas de líquidos durante a administração de comprimidos de medicamentos da classe das tetraciclinas para reduzir o risco de irritação esofágica e ulceração.
Na ocorrência de irritação gástrica recomenda-se que a administração de hiclato de doxiciclina seja acompanhada de alimentos ou leite. Estudos indicam que a absorção da doxiciclina não é acentuadamente influenciada pela ingestão simultânea de alimentos ou leite.

Uso em adultos
A dose usual de hiclato de doxiciclina em adultos é de 200 mg no primeiro dia de tratamento (administrada em dose única ou em doses de 100 mg, a cada 12 horas), seguidos de uma dose de manutenção de 100 mg/dia (administrada em dose única).
No controle de infecções mais graves (particularmente as infecções crônicas do trato urinário), devem ser administradas doses diárias de 200 mg durante todo o período de tratamento.

Uso em crianças com idade acima de 8 anos
O esquema posológico recomendado para crianças pesando 45 kg ou menos é de 4,4 mg/kg de peso corpóreo (no primeiro dia de tratamento, administrados como dose única diária, ou em 2 doses), seguida por uma dose de manutenção de 2,2 mg/kg de peso corpóreo (em dose única diária ou dividida em 2 doses) nos dias subsequentes.
Em infecções mais graves, doses de manutenção de até 4,4 mg/kg de peso corpóreo podem ser utilizadas. Para crianças pesando mais de 45 kg deve ser utilizada a dose usual recomendada para adultos (vide item 5 – Advertências e Precauções – Uso em Crianças).

Febres recorrentes transmitidas pelo piolho e pelo carrapato e tifo transmitido por piolho:

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1908f322-5f29-4626-936e-a7fb6537bf94.pdf

O tifo transmitido pelo piolho e a febre recorrente transmitida pelo piolho e carrapato foram tratadas com sucesso utilizando-se dose oral única de 100mg de hiclato de doxiciclina. E como uma alternativa para reduzir o risco de persistência ou recorrência da febre recorrente transmitida pelo carrapato, recomenda-se uma dose oral de 100 mg de hiclato de doxiciclina, a cada 12 horas por 7 dias.

Estágios iniciais da doença de Lyme (estágio 1 e 2): Doses orais de 100 mg de hiclato de doxiciclina, 2 vezes por dia por 14 a 60 dias, de acordo com os sinais clínicos, sintomas e resposta do paciente.

Infecções uretrais, endocervicites ou retais não complicadas em adultos, causadas por *Chlamydia trachomatis*: Doses orais de 100 mg de hiclato de doxiciclina, 2 vezes por dia por 7 dias.

Orquiepididimite aguda, causada por *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae*: Dose única de 250 mg de ceftriaxona IM ou outra cefalosporina apropriada, mais dose oral de 100 mg de hiclato de doxiciclina, 2 vezes por dia por 10 dias.

Uretrite não gonocócica, causada por *Chlamydia trachomatis* ou *Ureaplasma urealyticum* (micoplasma-T):
Dose oral de 100 mg de hiclato de doxiciclina 2 vezes por dia por 7 dias.

Linfogranuloma venéreo causado por *Chlamydia trachomatis*: Dose oral de 100 mg de hiclato de doxiciclina, 2 vezes por dia por no mínimo 21 dias.

Infecções gonocócicas não complicadas do cervix, reto e uretra onde os gonococos permanecem totalmente sensíveis: Dose oral de 100 mg de hiclato de doxiciclina, 2 vezes por dia por 7 dias. É recomendado um tratamento concomitante com uma cefalosporina ou quinolona apropriada, como descrito a seguir: dose oral única de 400 mg de cefixima ou dose única de 125 mg de ceftriaxona por via intramuscular ou dose única oral de 500 mg de ciprofloxacino ou dose única oral de 400 mg de ofloxacino.

Infecções gonocócicas não complicadas da faringe, onde os gonococos permanecem totalmente sensíveis: O hiclato de doxiciclina em doses orais de 100 mg, 2 vezes por dia por 7 dias. É recomendado um tratamento concomitante com uma cefalosporina ou quinolona apropriada, como descrito a seguir: 125 mg de ceftriaxona em dose única por via intramuscular ou dose oral única de 500 mg de ciprofloxacino ou dose única oral de 400 mg de ofloxacino.

Sífilis primária e secundária: Pacientes não grávidas, alérgicas à penicilina, com sífilis primária ou secundária, podem ser tratadas pelo seguinte regime posológico: como uma alternativa à terapia com penicilina, dose oral de 100 mg de hiclato de doxiciclina, 2 vezes por dia por 2 semanas.

Sífilis no estágio terciário ou latente: Pacientes não grávidas, alérgicas a penicilina com sífilis terciária ou secundária, podem ser tratadas com o seguinte regime posológico: dose oral de 100 mg de hiclato de doxiciclina 2 vezes por dia por 2 semanas, como uma alternativa à terapia com penicilina quando a duração da infecção é conhecida e for de menos de um ano. Caso contrário, o hiclato de doxiciclina deve ser administrado por 4 semanas.

Doença inflamatória pélvica aguda:
Pacientes internados: a dose de 100 mg de hiclato de doxiciclina, a cada 12 horas, mais 2 g de cefoxitina IV, a cada 6 horas ou 2 g de cefotetana IV, a cada 12 horas por no mínimo 4 dias e ao menos 24 a 48 horas após a melhora do paciente. Deve-se então continuar com 100 mg de hiclato de doxiciclina via oral 2 vezes por dia até completar o total de 14 dias de tratamento.
Pacientes ambulatoriais: dose oral de 100 mg de hiclato de doxiciclina, 2 vezes por dia por 14 dias como adjuvante na terapia com uma dose única de 250 mg de ceftriaxona IM, ou cefoxitina 2 g IM, concomitantemente com dose única oral de 1 g de probenecida, ou qualquer outra cefalosporina de terceira geração por via parenteral (ceftizoxima ou cefotaxima).

***Acne vulgaris*:** Dose única diária de 100 mg de hiclato de doxiciclina por até 12 semanas.

HICLATO DE DOXICICLINA_VPS

Tratamento de malária falciparum resistente à cloroquina: Dose oral diária de 200 mg de hiclato de doxiciclina, por um mínimo de 7 dias. Devido a potencial gravidade da infecção, deve-se sempre associar um esquizonticida de ação rápida como a quinina à hiclato de doxiciclina. A dose recomendada de quinina varia de acordo com a área geográfica.

Profilaxia de malária: Dose diária de 100 mg de hiclato de doxiciclina para adultos. Para crianças acima de 8 anos, dose de 2 mg/kg administrada uma vez ao dia até a dose recomendada para adultos. A profilaxia pode começar de 1 a 2 dias antes da viagem para uma área endêmica, e deve continuar diariamente durante a viagem. Após o viajante deixar a área, a profilaxia deve ser mantida nas 4 semanas subsequentes.

Tratamento e profilaxia seletiva de cólera em adultos: O hiclato de doxiciclina deve ser administrado em dose única de 300 mg.

Profilaxia do tifo: O hiclato de doxiciclina deve ser administrado em dose única oral de 200 mg.

Profilaxia da diarreia de viajantes em adultos: Dose de 200 mg de hiclato de doxiciclina no primeiro dia de viagem (administrados em dose única, ou 100 mg, a cada 12 horas), seguida de 100 mg diários durante a permanência na área. Não existem dados disponíveis sobre o uso profilático do fármaco por períodos superiores a 21 dias.

Profilaxia da leptospirose: Dose oral, semanal, de 200 mg de hiclato de doxiciclina durante todo o período de permanência na área, e 200 mg no final da viagem. Não existem dados disponíveis sobre o uso profilático do fármaco por períodos superiores a 21 dias.

Tratamento da leptospirose: O hiclato de doxiciclina deve ser administrado em dose oral de 100 mg, 2 vezes por dia por 7 dias.

Carbúnculo (antraz maligno) adquirido por inalação
Adultos: dose oral de 100 mg de hiclato de doxiciclina, 2 vezes por dia por 60 dias.
Crianças pesando menos de 45 kg: dose oral de 2,2 mg de hiclato de doxiciclina por kg de peso corpóreo, 2 vezes por dia por 60 dias. Crianças pesando 45 kg ou mais: devem receber a mesma dose indicada para adultos (vide item 5 – Advertências e Precauções – Uso em Crianças).

Uso em pacientes com insuficiência renal
Estudos até o momento têm demonstrado que a administração de hiclato de doxiciclina nas doses habitualmente recomendadas não leva a um acúmulo excessivo desse antibiótico em pacientes com insuficiência renal.

Dose Omitida
Caso o paciente esqueça de tomar hiclato de doxiciclina no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar.
Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.
O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Reações adversas a medicamentos conforme Classe de Sistema de Órgãos (SOC) e categoria de frequência CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC:

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1908f322-5f29-4626-936e-a7fb6537bf94.pdf

Classe de Sistema de Órgãos	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1.000
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			Anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade (incluindo choque anafilático, reação anafilática, reação anafilactoide, angioedema, exacerbação do lúpus eritematoso sistêmico, pericardite, doença do soro, púrpura de Henoch-Schonlein, hipotensão, dispneia, taquicardia, edema periférico, e urticária)		Reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), reação de Jarisch-Herxheimer[b]
Distúrbios endócrinos			Descoloração microscópica castanho-preta da glândula tireoide.
Distúrbios do metabolismo e nutrição			Diminuição do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça		Hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral), abaulamento de fontanela
Distúrbios do ouvido e labirinto			Zumbido
Distúrbios vasculares			Rubor
Distúrbios gastrintestinais	Náusea/vômito	Dispepsia (azia/gastrite)	Pancreatite, colite pseudomembranosa, colite *por Clostridium difficile,* úlcera esofágica, esofagite, enterocolite, lesões inflamatórias (com supercrescimento monilial) na região anogenital, disfagia, dor abdominal, diarreia, glossite, descoloração do dente[a]
Distúrbios hepatobiliares			Hepatotoxicidade, hepatite, função hepática anormal
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Reação de fotossensibilidade, *rash* incluindo erupções cutâneas maculopapulares e eritematosas		Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de *Stevens-Johnson,* eritema multiforme, dermatite esfoliativa, hiperpigmentação da pele[c], foto-onicólise
Distúrbios Musculoesquelético e do tecido conjuntivo			Artralgia, mialgia
Distúrbios renal e urinário			Aumento da concentração de ureia no sangue

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/1908f322-5f29-4626-936e-a7fb6537bf94.pdf

Categorias CIOMS III: Comum ≥1/100 a <1/10 (≥1% e <10%), Incomum ≥1/1.000 a <1/100 (≥0,1% e <1%), Raro ≥1/10.000 a <1/1.000 (≥0,01% e <0,1%).
[a]Descoloração reversível e superficial de dentes permanentes foi relatada com o uso de doxiciclina.
bno cenário de infecções por espiroquetas tratadas com doxiciclina.
ccom uso crônico de doxiciclina.

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

10. SUPERDOSE
Em caso de superdose, o medicamento deve ser descontinuado e um tratamento sintomático e medidas de suporte devem ser instituídos. A diálise não altera a meia-vida plasmática da doxiciclina e, portanto, não seria um benefício no tratamento dos casos de superdose.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.4107.0098

Registrado e produzido por:

PHARLAB - Indústria Farmacêutica S.A
Rua Olímpio Rezende de Oliveira, 28 - B. Américo Silva
35590-174 - Lagoa da Prata/MG
www.pharlab.com.br
CNPJ: 02.501.297/0001-02

SAC 0800 0373322 sac@pharlab.com.br pharlab.com.br
Preserve o Meio Ambiente

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - COM RETENÇÃO DA RECEITA.

HICLATO DE DOXICICLINA

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	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/01/2025	Não se aplica	- 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? - Dizeres legais	VP	Comprimidos revestidos de 100mg
				- Contraindicações - Advertências e precauções . Cuidados de armazenamento do medicamento. - Dizeres legais	VPS	
0210769/23-8	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/03/2023	02/03/2023	- Identificação do medicamento. - Informações ao paciente. - Informações técnicas aos profissionais de saúde.	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 100mg
4299388/22-4	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/06/2022	15/06/2022	- Apresentações - Dizeres legais	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 100mg
0951380/21-9	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/03/2021	11/03/2021	- Reações adversas	VPS	Comprimidos revestidos de 100mg
2043069/20-8	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2020	26/06/2020	- Dizeres legais	VP	Comprimidos revestidos de 100mg

				- Reações adversas - Dizeres legais	VPS	
0518479/18-7	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/06/2018	Não se aplica	- Quais Os Males Que Este Medicamento Pode Me Causar? - Reações Adversas	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 100mg
2062416/17-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/10/2017	02/10/2017	- Posologia e modo de usar	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 100mg
0447850/17-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/03/2017	20/03/2017	- Apresentações - Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo 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 - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Dizeres legais	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 100mg
1566466/16-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/04/2016	16/04/2016	- Quais os males que este medicamento pode causar? - Reações adversas	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 100mg

0954233/15-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	29/10/2015	29/10/2015	Notificação da versão inicial de texto de bula contemplando os itens mencionados na RDC 47/2009, de acordo com a bula padrão submetida em 10/09/2015.	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 100mg

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fenocris®

fenobarbital

Comprimidos 100mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Fenocris®
fenobarbital

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO
Embalagens contendo 200 comprimidos de 100 mg

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
fenobarbital.....100mg
excipiente q.s.p. ..... 1 comp.
(Excipientes: povidona, amido, crospovidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio,).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O fenobarbital, princípio ativo do **Fenocris®**, é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, devido à sua capacidade de elevar o limiar de convulsão.
Este é um medicamento que age no sistema nervoso central, utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia de fenobarbital no controle da epilepsia foi confirmada no estudo de Ismael S. envolvendo 117 pacientes com histórico de epilepsia que foram tratados com fenobarbital como a droga de primeira escolha. Esses pacientes foram acompanhados por um período de 6 meses até 10 anos. A conclusão foi de que o fenobarbital é um fármaco bom para ser usado como primeira linha no tratamento da epilepsia, especialmente em países em desenvolvimento.

K. Nimaga publicou também um estudo com baixas doses de fenobarbital para comprovar sua eficácia no tratamento da epilepsia. O tempo de observação variou de 5 a 13 meses, com média de idade entre homens e mulheres, de 27 a 28 anos. O resultado apresentado se resume em baixas doses de fenobarbital para crianças e adultos como sendo eficazes na prevenção da epilepsia.

Wang W. Z. et al. publicaram estudo comprovando a eficácia de fenobarbital envolvendo 2455 pacientes com epilepsia prévia diagnosticada. Dentre os pacientes, 68%, começaram a receber fenobarbital como monoterapia por 12 meses. A medicação foi bem tolerada com baixos efeitos colaterais, onde somente 1% dos pacientes descontinuaram a medicação.

Referências bibliográficas
1. Ismael S., Paediatrica Indonesiana 30: 97- 110. 1990
2. K. Nimaga et al. Bulletin of the World Health Organization 2002, 80 (7)
3. Wang W. Z. et al. Neurology. The lancet Vol 5 January 2006.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O princípio ativo do **Fenocris®** é o fenobarbital, um barbitúrico utilizado como medicamento anticonvulsivante e sedativo.

Características Farmacocinéticas
Absorção
Aproximadamente 80% da dose de fenobarbital administrada é absorvida pelo trato gastrintestinal. A concentração plasmática máxima ocorre dentro de aproximadamente 8 horas em adultos e 4 horas em crianças.

Distribuição
Em crianças, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, enquanto em adultos, a ligação do

fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%.

Metabolismo
É metabolizado no fígado em um derivado hidroxilado inativo, que é em seguida glicuroconjugado ou sulfoconjugado.

Eliminação
É excretado pelos rins na forma inalterada (principalmente se a urina é alcalina).
Em crianças, a meia-vida plasmática é de 40 a 70 horas, enquanto que em adultos é de 50 a 140 horas, sendo ligeiramente maior em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática.
O fenobarbital é distribuído através de todo o organismo, particularmente no cérebro devido à sua lipossolubilidade. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.

População especial

Idosos
A meia-vida plasmática é aumentada em indivíduos idosos.

Deficiência hepática
A meia-vida plasmática aumenta com insuficiência hepática.

Deficiência renal
A meia-vida plasmática é aumentada em pacientes com insuficiência renal.

Crianças do sexo feminino (até a menarca), mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e mulheres grávidas
Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil.

O fenobarbital deve ser iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia em crianças do sexo feminino até a menarca. O fenobarbital não deve ser usado em crianças do sexo feminino, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados (vide "Advertências e Precauções" e "Gravidez e Lactação").

4. CONTRAINDICAÇÕES

Contraindicações absolutas de Fenocris®:
- porfiria;
- hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos;
- insuficiência respiratória severa;
- Em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide "Advertências e Precauções")
- insuficiência hepática e renal graves;
- uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir e sofosbuvir: vide "Interações Medicamentosas";

Contraindicações relativas de Fenocris®:
- uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: vide "Interações Medicamentosas";
- uso durante a lactação: vide "Gravidez e lactação".

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres durante a lactação.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências
- Crianças do sexo feminino, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar e mulheres grávidas: **Fenocris®** é contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide "Contraindicações" e "Gravidez e Lactação"). **Fenocris®** não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados. O prescritor deve garantir que os pais/ cuidadores de crianças do sexo feminino recebam informações de que, aos primeiros sinais de puberdade (antes da menarca), nas crianças do sexo feminino o medicamento antiepiléptico deve ser substituído devido aos riscos de malformações congênitas, distúrbios do desenvolvimento neurológico e restrição de crescimento intrauterino do feto em caso de gravidez. O especialista prescritor deve

reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve alterar para um tratamento alternativo nas crianças do sexo feminino antes da menarca.

Fenocris® não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

- Embora rara, a introdução de um tratamento anticonvulsivante pode ser seguida de um aumento na incidência de convulsões, ou pelo início de um novo tipo de convulsão em alguns pacientes. Este aumento não está relacionado às flutuações observadas em algumas formas de epilepsia. No caso do fenobarbital, as causas para isto podem ser: escolha inapropriada da medicação para o tipo de convulsão/epilepsia a ser tratada, alteração na medicação anticonvulsivante concomitante ou uma interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal.

- O tratamento prolongado com fenobarbital (100 mg por dia por 3 meses) pode levar à dependência. No caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente, sob orientação médica. Como com outros fármacos anticonvulsivantes, a interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epiléptico, particularmente em pacientes alcoólatras.

- Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Uma metanálise dos estudos randomizados, placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos também demonstrou um pequeno aumento no risco de pensamento e comportamento suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamentos ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

- Reações adversas cutâneas severas: foram reportadas reações cutâneas severas incluindo Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) em associação ao tratamento com fenorbarbital. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de sérias manifestações cutâneas e monitorados de perto. O tratamento deve ser interrompido na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.

Precauções
- O tratamento com fenobarbital deve ser interrompido se forem observados sinais de hipersensibilidade ou disfunção hepática.
- Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (é necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática), em pacientes idosos e em alcoólatras.
- O consumo de bebidas alcoólicas é fortemente desaconselhado durante o tratamento com fenobarbital (devido à potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC). Deve-se evitar a ingestão de qualquer quantidade de álcool. Os pacientes devem consultar o médico quanto à utilização de medicamentos que contenham álcool como excipiente.

Gravidez e lactação
Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").
As gestantes epilépticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita da gravidez, para a devida adequação do tratamento.

Risco associado com convulsões
A interrupção abrupta do tratamento anticonvulsivante em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências nocivas ao feto.

Riscos associados ao fenobarbital:
O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes.
Em animais: os estudos em animais (dados da literatura) demonstraram toxicidade reprodutiva em roedores.

Malformações congênitas:
Em humanos: dados disponíveis demonstram que fenobarbital em monoterapia e politerapia com outras drogas antiepiléticas estão associadas a um aumento do risco de malformações congênitas maiores, incluindo fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais incluindo casos de hipospádias, características dismórficas faciais, microcefalia e unhas e dedos hipoplásicos, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Os dados de uma metanálise (incluindo registros e estudos de coorte) e um registro (de mulheres grávidas com epilepsia) mostraram que 7,1% (IC 95% 5,36 - 9,08) e 6,5% (IC 95% 4,2 - 9,9) respectivamente, de crianças nascidas de mulheres epilépticas expostas

a monoterapia com fenobarbital durante a gravidez tiveram malformações congênitas maiores. Este risco é maior que o de malformações maiores para o geral da população (aproximadamente 3%).
O risco é dependente da dose, mas uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.

Restrição do crescimento Intrauterino:
Os dados disponíveis de um estudo realizado em humanos sugerem um aumento no risco de restrição do crescimento intrauterino com o uso de fenobarbital.

Distúrbios do Neurodesenvolvimento
Os dados disponíveis de um estudo realizado usando um registro de mulheres grávidas com epilepsia em Kerala (Índia) relataram que a exposição intrauterina à monoterapia com fenobarbital mostrou um comprometimento das habilidades de linguagem em crianças de 9-13 anos em comparação com crianças não expostas. Resultados semelhantes foram relatados quando o fenobarbital foi usado em monoterapia e politerapia.

Um estudo conduzido no banco de dados nacional de reclamação de saúde da França sugeriu que crianças expostas à monoterapia com fenobarbital tiveram um risco aumentado (7,6 vezes) de transtornos comportamentais e emocionais em comparação com a população em geral.

Uma metanálise relatou um risco aumentado de atraso no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas "*in utero*" à fenobarbital em politerapia combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epilépticas não expostas ou população em geral).

Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.

O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

Considerando os dados acima:
O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve mudar este tratamento nas crianças do sexo feminino para um tratamento alternativo antes da menarca. Se uma mulher grávida for tratada com **Fenocris®**, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para fazer a troca para um tratamento alternativo.
Durante a gravidez, convulsões tônico-clônicas maternas e estado de mal epiléptico com hipóxia podem acarretar um risco particular de morte para a mãe e o feto.

Acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído a fim de detectar a possível ocorrência de malformações.

Conforme a gestação progride, podem ser necessários ajustes posológicos do fenobarbital, devido às alterações das concentrações plasmáticas determinadas pelos fenômenos gravídicos.

Recomenda-se, ainda, suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias. Em caso de suplementação de ácido fólico veja ainda o item Interações Medicamentosas.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Recém-Nascidos
Os fármacos antiepilépticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:
- em alguns casos, síndrome hemorrágica nas primeiras 24 horas de vida das crianças recém-nascidas de mães tratadas com fenobarbital.
A administração oral de 10 a 20 mg/dia de vitamina K_1 na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg de vitamina K_1 por via IV ao neonato logo após o nascimento, parecem ser medidas efetivas nesta condição.
- raramente, síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente); distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

Lactação

Não recomendada (vide "Contraindicações"). Sedação potencial pode levar a defeitos de sucção que, por sua vez, podem causar um baixo ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

Populações especiais
Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris®** em idosos.

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas
Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas:
- álcool: o efeito sedativo do fenobarbital é potencializado pelo álcool. Dirigir ou operar máquinas pode ser perigoso considerando-se as alterações no estado de alerta. A ingestão de bebida alcoólica e medicamentos que contenham álcool como excipiente deve ser evitada.

- antidepressivo imipramina: o antidepressivo imipramina pode promover crises convulsivas generalizadas. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose do anticonvulsivante deve ser aumentada.

- metadona: aumento do risco de depressão respiratória que pode ser fatal em caso de superdose. Além disso, ocorre redução das concentrações plasmáticas de metadona com possível início de síndrome de abstinência devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regular e a dose de metadona deve ser ajustada.

- outros depressores do sistema nervoso central: derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos, outros ansiolíticos não benzodiazepínicos (carbamatos, captodiama, etifoxina), hipnóticos, antidepressores sedativos, neurolépticos, antagonistas do receptor histamínico H1 sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

- metotrexato: pode ocorrer aumento da toxicidade hematológica devido à inibição cumulativa da di-hidrofolato redutase.

- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos: aumento do risco de depressão respiratória, o que é potencialmente fatal no caso de superdose.

Efeito do Fenocris® com outros medicamentos
O fenobarbital é um indutor bem caracterizado de enzimas metabolizadoras de fármacos (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferase) e transportadores (P-gp). Portanto, o fenobarbital pode acelerar o metabolismo e/ou a eliminação de muitas classes de medicamentos, diminuindo assim a exposição sistêmica, o que pode levar à diminuição da eficácia do medicamento concomitante.

Associações contraindicadas (vide "Contraindicações"):
- saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir sofosbuvir: possível redução na eficácia.

Associações que requerem precauções, acompanhamento clínico e/ou ajuste do fármaco durante e após a descontinuação do fenobarbital:
- ifosfamida: possível agravamento da neurotoxicidade.

- anticoagulantes orais: eficácia reduzida. O tempo de protrombina deve ser verificado com mais frequência e o RNI deve ser monitorado. A dose do anticoagulante oral deve ser ajustada durante o tratamento com fenobarbital e por 8 dias após a interrupção do tratamento.

- inibidor de protease: a coadministração com amprenavir, indinavir, nelfinavir pode reduzir a eficácia antiprotease.

- ciclosporina, tacrolimus: por extrapolação da interação com a rifampicina, redução da eficácia durante o tratamento. As concentrações plasmáticas devem ser monitoradas.

- corticosteróides (glicocorticoides e mineralocorticoides sistêmicos): redução da eficácia. A consequência disso é particularmente importante em pacientes com doença de Addison tratados com hidrocortisona e em pacientes transplantados. O monitoramento clínico e testes laboratoriais são necessários: ajustar a dosagem do corticosteroide durante o tratamento com o fenobarbital e após sua interrupção do tratamento.

- digitoxina: redução da eficácia da digitoxina. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da digitoxina deve ser analisada. Se necessário, a dose de digitoxina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital ou deve-se optar pela prescrição da digoxina, uma vez que a extensão do metabolismo hepático deste composto é menor.

- diidropiridina

- disopiramida: devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da disopiramida deve ser analisada. Se necessário, a dose de disopiramida deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- doxiciclina

- hormônios tireoidianos (por extrapolação de indutores bem caracterizados): risco de hipotiroidismo clínico em pacientes com hipotiroidismo devido ao aumento do catabolismo do T_3 e do T_4. As concentrações plasmáticas de T3 e T4 devem ser monitoradas e, se necessário, a dosagem de hormônio tireoidiano deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- hidroquinidina, quinidina redução da eficácia antiarrítmica. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, a concentração plasmática da quinidina deve ser analisada. Se necessário, a dose de quinidina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- itraconazol: redução da eficácia do itraconazol.

- montelucaste: possível redução da eficácia de montelucaste.

- teofilina (base e sais) e aminofilina: redução da atividade da teofilina.

- zidovudina (por extrapolação da interação com a rifampicina): possível redução da eficácia da zidovudina.

- estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais): redução da eficácia dos estrógenos/progestágenos.

Outras associações que devem ser levadas em consideração:

- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado. **Fenocris**® é contraindicado em mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").

- ritonavir, simeprevir, dolutegravir: possível redução da eficácia antiprotease.

- medicamentos anticancerígenos: o uso concomitante de fenobarbital e medicamentos anticancerígenos metabolizados através das enzimas (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferases), pode levar a um risco de menor exposição dos medicamentos anticancerígenos.

- antiepilépticos: lamotrigina. O uso concomitante de fenobarbital e lamotrigina podem levar à diminuição da eficácia e à toxicidade do sangue, como leucopenia e trombocitopenia.

- alprenolol, metoprolol e propranolol (betabloqueadores): redução das concentrações plasmáticas destes betabloqueadores, acompanhado pela diminuição da eficácia clínica (devido ao aumento do metabolismo hepático). Isto deve ser levado em consideração no caso da administração destes betabloqueadores, uma vez que eles são principalmente eliminados através da biotransformação hepática.

- carbamazepina: redução gradual da concentração plasmática da carbamazepina e de seus metabólitos ativos, sem alteração aparente em sua eficácia anticonvulsivante. Isto deve ser levado em consideração principalmente quando houver a interpretação das concentrações plasmáticas.

- procarbazina: aumento da incidência de reações de hipersensibilidade (hipereosinofilia, rash) causado pelo aumento do metabolismo da procarbazina.

- amitriptilina/amitriptilinóxido: possível redução dos níveis plasmáticos de amitriptilina/amitriptilinóxido.

- antitrombóticos, como apixabana, ticagrelor: possível diminuição da eficácia.

Efeito de outros medicamentos sobre Fenocris®:
- folatos: redução das concentrações plasmáticas do fenobarbital devido ao aumento do metabolismo do fenobarbital no qual os folatos são um dos cofatores. Deve ser realizado um monitoramento clínico e, quando apropriado, as concentrações plasmáticas devem ser analisadas. Se necessário, a dose de fenobarbital deve ser ajustada durante e após a suplementação com ácido fólico.

Outras interações com Fenocris®:
- ácido valproico**:** aumenta as concentrações plasmáticas de fenobarbital com sinais de superdose como resultado da inibição do metabolismo hepático, especialmente em crianças. Além disso, o fenobarbital reduz as concentrações plasmáticas de ácido valproico e aumenta os metabólitos do ácido valproico e os níveis de amônio devido a uma estimulação do metabolismo hepático pelo fenobarbital. Recomenda-se o monitoramento clínico e, assim que os sinais de sedação aparecerem, a dose de fenobarbital deve ser reduzida. As concentrações plasmáticas dos dois agentes anticonvulsivantes devem ser monitoradas. Portanto, os pacientes tratados com estes dois medicamentos devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de hiperamonemia.

- felbamato: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia do felbamato e aumento das concentrações plasmáticas do fenobarbital com risco de superdose. Os parâmetros clínicos e as concentrações plasmáticas do fenobarbital devem ser monitorados. Quando necessário, a dose deve ser ajustada.

- progabida: possível aumento da concentração plasmática de fenobarbital. Provável redução da concentração plasmática da progabida (não documentado). Neste caso recomenda-se monitoramento clínico e a concentração plasmática do fenobarbital deve ser analisada. Se necessário, a dose deve ser ajustada.

- fenitoína: em pacientes já tratados com fenobarbital, a associação com a fenitoína aumenta a concentração plasmática do fenobarbital e pode levar a sintomas de toxicidade (inibição competitiva do metabolismo).
Podem ocorrer alterações imprevisíveis em pacientes já tratados com fenobarbital quando combinado com a fenitoína:
- os níveis plasmáticos da fenitoína são frequentemente reduzidos (aumento do metabolismo) sem que esta redução afete adversamente a atividade anticonvulsivante. Após interrupção do tratamento com fenobarbital, podem aparecer efeitos tóxicos da fenitoína.
- em alguns casos, a concentração plasmática da fenitoína pode aumentar (inibição competitiva no metabolismo).

- cenobamato: o uso concomitante de cenobamato e fenobarbital pode aumentar a exposição do fenobarbital. Uma redução na dose de fenobarbital deve ser considerada quando usado concomitantemente com cenobamato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conserve em embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15º e 30ºC, protegida da luz e umidade. O prazo de validade é de 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.

Características físicas e organolépticas: comprimido circular plano, com sulco e logotipo, cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Adulto: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.

A eficácia do tratamento e a avaliação do ajuste posológico devem ser realizadas somente após 15 dias de tratamento. Se clinicamente necessário, os níveis de barbitúricos devem ser monitorizados em amostras sanguíneas coletadas preferencialmente pela manhã (geralmente entre 65 e 130 μmol/L em adultos).
Não há estudos dos efeitos de **Fenocris**® 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
A posologia deve ser reduzida em pacientes portadores de insuficiência renal, insuficiência hepática, idosos e em alcoólatras. A suspensão do tratamento não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a suspensão completa.

Pacientes idosos
Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris**® em idosos.

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 ≤ 1/1.000).
Reação muito rara (≤ 1/10.000).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Doenças Congênitas, Familiares e Genéticas (vide "Gravidez e lactação").

Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático
- Desconhecida: pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, deficiência de ácido fólico, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios Psiquiátricos
- Comum: comportamento anormal, como agitação e agressividade;
- Incomum: distúrbios do humor, distúrbios do sono/insônia;
- Desconhecida: dependência.

Distúrbios no Sistema Nervoso
- Comum: sonolência no início do dia (dificuldade em acordar e, às vezes, dificuldade para falar); distúrbios cognitivos, comprometimento da memória;
- Incomum: coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio;
- Rara: distúrbio de atenção;
- Desconhecida: amnésia, discinesia.

Distúrbios Gastrintestinais
- Comum: náusea, vômito.

Distúrbios Hepatobiliares
- Comum: aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue;
- Desconhecida: hepatite

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo
- Comum: dermatite alérgica (particularmente *rash* máculo-papulares escarlatiniformes ou morbiliformes);
- Desconhecida: erupção fixa, possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, reação alérgica como eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda;
Devido a casos extremamente raros de reação cruzada entre o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, recomenda-se cautela quando o fenobarbital for substituído por um destes dois medicamentos.

Distúrbios do Sistema Musculoesquelético e Conjuntivo

- Comum:contratura de Dupuytren;
- Incomum: artralgia (síndrome mão-ombro ou reumatismo induzido por fenobarbital);
- Desconhecida: densidade mineral óssea reduzida, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com fenobarbital.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com **Fenocris®** deve ser interrompido.

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

10. SUPERDOSE
Sinais e Sintomas
Náusea, vômito, cefaleia, obsessão, confusão mental e até coma, acompanhado por um estado neurovegetativo característico (bradipneia irregular, obstrução traqueobronquial, hipotensão) podem ocorrer até uma hora após a administração de doses elevadas.

Manutenção
Tratamento: para o tratamento da superdose de fenobarbital recomenda-se:
- manutenção da permeabilidade das vias respiratórias e assistência ventilatória mecânica com oxigenoterapia complementar, se necessário;
- manutenção da pressão arterial, hidratação e temperatura corporal;
- monitorização dos sinais vitais, do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico, com reposição de potássio, caso necessário;
- Indução de diurese. Se houver diurese normal deve-se aumentar o débito com alcalinização urinária, se possível;
- terapia com antibiótico;
- medidas gerais complementares de manutenção da vida.

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

III - DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide blister/caixa.

MS nº 1.0298.0016

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51–
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

R_0016_07

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	***Número do Expediente***	***Assunto***	***Data do expediente***	***Número do Expediente***	***Assunto***	***Data de aprovação***	***Itens de bula***	***Versões (VP / VPS)***	***Apresentações relacionadas***
25/03/2014	0221544/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
27/06/2014	0507046/14-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
28/07/2014	0608449/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
25/08/2014	0701884/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo, porém em 2 versões – VP e VPS	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/03/2015	0244616/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
21/12/2015	1107712/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
21/07/2016	2103364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/07/2014	0595173/14-9	Inclusão de Nova Apresentação	15/09/2014	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
16/03/2017	427042/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/10/2016	2366346/16-1	Inclusão de Nova Apresentação	02/01/2017	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ

27/10/2017	2154413/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/12/2017	2303024/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Correção dos cuidados de conservação	VP / VPS	4 % SOL OR
22/03/2019	0261841/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/06/2016 01/07/2016	2007983/16-4 2014518/16-7	Alteração moderada de excipiente	24/12/2018	Adequação conforme deferimento	VP / VPS	4 % SOL OR
12/07/2019	0609269/19-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	***	***	***	***	Inclusão da frase: frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
30/09/2019	2293077/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrãoA forma farmacêutica SOL IN foi harmonizada	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/MLSOL INJ
11/12/2019	3419182/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão A forma farmacêutica SOL IN não sofreu alteração	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
23/04/2021	1560236/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	I. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
23/02/2022	0679058222	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS 4. Contraindicações	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

							5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas		
30/06/2022	_____	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fenocris®

fenobarbital

Solução gotas 40 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm.Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DESAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Fenocris®
fenobarbital

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO
Embalagens contendo 10 frascos de 20 mL

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
fenobarbital..... 40mg
veículo q.s.p ..... 1 mL
(Excipientes: álcool etílico, corante vermelho ponceau, aroma de framboesa, glicerol, propilenoglicol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, sacarina sódica di-hidratada).

O produto contém 40 gotas por mL - 1 gota equivale a 1 mg.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O fenobarbital, princípio ativo do **Fenocris®** pediátrico, é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, devido à sua capacidade de elevar o limiar de convulsão.
Este é um medicamento que age no sistema nervoso central, utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia de **Fenocris®** pediátrico pode ser comprovada no estudo de Cavallazzi realizado com 78 pacientes epiléticos, com faixa etária de 02 a 82 anos. Foram separados 49 pacientes que usaram somente fenobarbital e foram acompanhados por 3 anos, apenas sendo realizados ajustes de doses. O autor concluiu que as epilepsias do tipo parcial, hípnicas, generalizadas primárias ou secundárias deveriam sempre ser iniciadas com o fenobarbital, devido a sua boa eficácia terapêutica, seu baixo custo, facilidade posológica e pouca flutuação dos níveis sanguíneos aliado aos pouquíssimos efeitos colaterais.

Referência bibliográfica
Cavallazzi L.O. Arq. Cat. Med.: Vol. 14 Nº 4 - Dezembro 1985

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O princípio ativo do **Fenocris®** pediátrico é o fenobarbital, um barbitúrico utilizado como medicamento anticonvulsivante e sedativo.

Características farmacocinéticas
Absorção
Aproximadamente 80% da dose de fenobarbital administrada é absorvida pelo trato gastrintestinal. A concentração plasmática máxima ocorre dentro de aproximadamente 8 horas em adultos e 4 horas em crianças.

Distribuição
Em crianças, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, enquanto em adultos, a ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 50%.

Metabolismo
É metabolizado no fígado (em um derivado hidroxilado inativo, que é em seguida glicuroconjugado ou sulfoconjugado).

Eliminação

É excretado pelos rins na forma inalterada (principalmente se a urina é alcalina).
Em crianças, a meia-vida plasmática é de 40 a 70 horas, enquanto que em adultos é de 50 a 140 horas, sendo ligeiramente maior em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

O fenobarbital é distribuído através de todo o organismo, particularmente no cérebro devido à sua lipossolubilidade. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.

População especial
Idosos
A meia-vida plasmática é aumentada em indivíduos idosos.

Pacientes pediátricos
A meia-vida plasmática em crianças é de 40 a 70 horas.

Deficiência hepática
A meia-vida plasmática aumenta com insuficiência hepática.

Deficiência renal
A meia-vida plasmática é aumentada em pacientes com insuficiência renal.

Crianças do sexo feminino (até a menarca), mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil e mulheres grávidas
Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil.

O fenobarbital deve ser iniciado e supervisionado por um especialista com experiência no tratamento da epilepsia em crianças do sexo feminino até a menarca. O fenobarbital não deve ser usado em crianças do sexo feminino, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados (vide "Advertências e Precauções" e "Gravidez e Lactação")

4. CONTRAINDICAÇÕES
Contraindicações absolutas de Fenocris® pediátrico:
- porfiria;
- hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos;
- insuficiência respiratória severa;
- Em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide "Advertências e Precauções")
- insuficiência hepática e renal graves;
- uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir e sofosbuvir : vide "Interações Medicamentosas".

Contraindicações relativas de Fenocris® pediátrico:
- uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: vide "Interações Medicamentosas";
- uso durante a lactação: vide "Gravidez e Lactação".

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfiria e por mulheres durante a lactação.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Advertências
-Crianças do sexo feminino, mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar e mulheres grávidas:
Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres e crianças do sexo feminino com potencial para engravidar (vide "Contraindicações" e "Gravidez e Lactação"). **Fenocris®** não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca, a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados. O prescritor deve garantir que os pais/ cuidadores de crianças do sexo feminino recebam informações de que, aos primeiros sinais de puberdade (antes da menarca), nas crianças do sexo feminino o medicamento antiepiléptico deve ser substituído devido aos riscos de malformações congênitas, distúrbios do desenvolvimento neurológico e restrição de crescimento intrauterino do feto em caso de gravidez. O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve alterar para um tratamento alternativo nas crianças do sexo feminino antes da menarca.

- **Fenocris**® pediátrico não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

- Embora rara, a introdução de um tratamento anticonvulsivante pode ser seguida de um aumento na incidência de convulsões, ou pelo início de um novo tipo de convulsão em alguns pacientes. Este aumento não está relacionado às flutuações observadas em algumas formas de epilepsia. No caso do fenobarbital, as causas para isto podem ser: escolha inapropriada da medicação para o tipo de convulsão/epilepsia a ser tratada, alteração na medicação anticonvulsivante concomitante ou a interação farmacocinética com esta medicação concomitante, toxicidade ou superdose. Não existe nenhuma outra explicação para isto além da reação paradoxal.

- O tratamento prolongado com fenobarbital (100 mg por dia por 3 meses) pode levar à dependência. No caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente, sob orientação médica. Como com outros fármacos anticonvulsivantes, a interrupção abrupta do tratamento pode levar a crises convulsivas e estado epiléptico, particularmente em pacientes alcoólatras.

- Foram relatados comportamentos e intenções suicidas em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Uma metanálise dos estudos randomizados, placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos também demonstrou um pequeno aumento no risco de pensamento e comportamento suicida. O mecanismo deste efeito não é conhecido. Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais de comportamentos ou intenções suicidas e um tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e seus responsáveis) devem ser advertidos a procurar orientação médica imediatamente caso surjam sinais de comportamentos ou intenções suicidas.

-Reações adversas cutâneas severas: Foram reportadas reações cutâneas severas incluindo Síndrome de Stevens- Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) em associação ao tratamento com fenobarbital pediátrico. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de sérias manifestações cutâneas e monitorados de perto. O tratamento deve ser interrompido na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.

Precauções
O tratamento com fenobarbital deve ser interrompido se forem observados sinais de hipersensibilidade ou disfunção hepática.

Deve-se reduzir a dosagem em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (é necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática), em pacientes idosos e em alcoólatras.

O consumo de bebidas alcoólicas é fortemente desaconselhado durante o tratamento com fenobarbital (devido à potencialização recíproca dos efeitos de ambos sobre o SNC).

Em crianças recebendo tratamento com fenobarbital a longo prazo, é necessária a associação de tratamento profilático para raquitismo: vitamina D_2 (1200 a 2000 UI/dia) ou 25 OH-vitamina D_3.

Gravidez e lactação
Fenocris® é contraindicado em mulheres grávidas, mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").
As gestantes epilépticas devem procurar um médico especialista assim que houver a suspeita da gravidez, para a devida adequação do tratamento.

Risco associado com convulsões
A interrupção abrupta do tratamento anticonvulsivante em mulheres grávidas pode causar agravamento da doença com consequências nocivas ao feto.

Riscos associados ao fenobarbital:
O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes.

Em animais: os estudos em animais (dados da literatura) demonstraram toxicidade reprodutiva em roedores.

Malformações congênitas
Em humanos: dados disponíveis demonstram que fenobarbital em monoterapia e politerapia com outras drogas antiepiléticas estão associadas a um aumento do risco de malformações congênitas maiores, incluindo lábio leporino e fenda palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais incluindo casos de hipospádias, características dismórficas faciais, microcefalia e unhas e dedos hipoplásicos, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Os dados de uma metanálise (incluindo registros e estudos de coorte) e um registro de mulheres grávidas com epilepsia

mostraram que 7,1% (IC 95% 5,36 - 9,08) e 6,5% (IC 95% 4,2 - 9,9) respectivamente, de crianças nascidas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com fenobarbital durante a gravidez tiveram malformações congênitas maiores. Este risco é maior que o de malformações maiores para o geral da população (aproximadamente 3%). O risco é dependente da dose, mas uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.

Restrição do crescimento Intrauterino:
Os dados disponíveis de um estudo realizado em humanos sugerem um aumento no risco de restrição do crescimento intrauterino com o uso de fenobarbital.

Distúrbios do Neurodesenvolvimento
Os dados disponíveis de um estudo realizado usando um registro de mulheres grávidas com epilepsia em Kerala (Índia) relataram que a exposição intrauterina à monoterapia com fenobarbital mostrou um comprometimento das habilidades de linguagem em crianças de 9-13 anos em comparação com crianças não expostas. Resultados semelhantes foram relatados quando o fenobarbital foi usado em monoterapia e politerapia.

Um estudo conduzido no banco de dados nacional de alegações de saúde da França sugeriu que crianças expostas à monoterapia com fenobarbital tiveram um risco aumentado (7,6 vezes) de transtornos comportamentais e emocionais em comparação com a população em geral.

Uma metanálise relatou um risco aumentado de atraso no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas "*in utero*" à fenobarbital em politerapia combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epilépticas não expostas ou população em geral).

Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.

O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

Considerando os dados acima:
O especialista prescritor deve reavaliar a necessidade da terapia com **Fenocris®** anualmente e deve mudar este tratamento nas crianças do sexo feminino para um tratamento alternativo antes da menarca. Se uma mulher grávida for tratada com **Fenocris®**, ela deve ser imediatamente encaminhada a um especialista para fazer a troca para um tratamento alternativo.
Durante a gravidez, convulsões tônico-clônicas maternas e estado de mal epiléptico com hipóxia podem acarretar um risco particular de morte para a mãe e o feto.

Acompanhamento pré-natal especializado deve ser instituído a fim de detectar a possível ocorrência de malformações.

Conforme a gestação progride, podem ser necessários ajustes posológicos do fenobarbital, devido às alterações das concentrações plasmáticas determinadas pelos fenômenos gravídicos.

Recomenda-se, ainda, suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias. Em caso de suplementação de ácido fólico veja ainda o item Interações Medicamentosas.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Recém-Nascidos
Os fármacos antiepilépticos, principalmente o fenobarbital, podem causar:

- em alguns casos, síndrome hemorrágica nas primeiras 24 horas de vida das crianças recém-nascidas de mães tratadas com fenobarbital.
A administração oral de 10 a 20 mg/dia de vitamina K_1 na mãe, no mês anterior ao parto, e a prescrição de suplementos apropriados de 1 a 10 mg de vitamina K_1 por via IV ao neonato logo após o nascimento, parecem ser medidas efetivas nesta condição.
- raramente, síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção ineficiente); distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea.

Lactação
Não recomendada (vide "Contraindicações"). Sedação potencial pode levar a defeitos de sucção que, por sua vez, podem causar um baixo ganho de peso no período imediatamente após o nascimento.

Populações especiais
Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris®** pediátrico em idosos.

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas
Os pacientes, particularmente os motoristas e as pessoas que operam máquinas, devem estar atentos aos riscos de sonolência e tontura associados com esta medicação.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas:
- álcool: o efeito sedativo do fenobarbital é potencializado pelo álcool. Dirigir ou operar máquinas pode ser perigoso considerando-se as alterações no estado de alerta. A ingestão de bebida alcoólica e medicamentos que contenham álcool como excipiente deve ser evitada.

- antidepressivo imipramina: o antidepressivo imipramina pode promover crises convulsivas generalizadas. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose do anticonvulsivante deve ser aumentada.

- metadona: aumento do risco de depressão respiratória que pode ser fatal em caso de superdose. Além disso, ocorre redução das concentrações plasmáticas de metadona com possível início de síndrome de abstinência devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regular e a dose de metadona deve ser ajustada.

- outros depressores do sistema nervoso central: derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos, outros ansiolíticos não benzodiazepínicos (carbamatos, captodiama, etifoxina), hipnóticos, antidepressores sedativos, neurolépticos, antagonistas do receptor histamínico H1 sedativos, anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

- metotrexato: pode ocorrer aumento da toxicidade hematológica devido à inibição cumulativa da diidrofolato redutase.

- derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos: aumento do risco de depressão respiratória, o que é potencialmente fatal no caso de superdose.

Efeito de Fenocris® sobre outros medicamentos:
O fenobarbital é um indutor bem caracterizado de enzimas metabolizadoras de fármacos (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferase) e transportadores (P-gp). Portanto, o fenobarbital pode acelerar o metabolismo e/ou a eliminação de muitas classes de medicamentos, diminuindo assim suas exposições sistêmicas, o que pode levar à diminuição da eficácia do medicamento concomitante.

Associações contraindicadas (vide Contraindicações):
- saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir, sofosbuvir: possível redução na eficácia.

Associações que necessitam de precauções, monitoramento clínico e/ou ajuste do medicamento durante e após a descontinuação com fenobarbital:
- ifosfamida: possível agravamento da neurotoxicidade.

- anticoagulantes orais: eficácia reduzida. O tempo de protrombina deve ser verificado com mais frequência e o RNI deve ser monitorado. A dose do anticoagulante oral deve ser ajustada durante o tratamento com fenobarbital e por 8 dias após a interrupção do tratamento.

- inibidor de protease: a coadministração com amprenavir, indinavir, nelfinavir pode reduzir a eficácia antiprotease.

- ciclosporina, tacrolimus: por extrapolação da interação com a rifampicina, redução da eficácia durante o tratamento. As concentrações plasmáticas devem ser monitoradas.

- corticosteroides (glicocorticoides e mineralocorticoides sistêmicos): redução da eficácia. A consequência disso é particularmente importante em pacientes com doença de Addison tratados com hidrocortisona e em pacientes transplantados. O monitoramento clínico e testes laboratoriais são necessários: ajustar a dosagem do corticosteroide durante o tratamento com fenobarbital e após sua interrupção do tratamento.

- digitoxina: redução da eficácia da digitoxina. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da digitoxina deve ser analisada. Se necessário, a dose de digitoxina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital ou deve-se optar pela prescrição da digoxina, uma vez que a extensão do metabolismo hepático deste composto é menor.

- diidropiridina.

- disopiramida: devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e, se apropriado, a concentração plasmática da disopiramida deve ser analisada. Se necessário, a dose de disopiramida deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- doxiciclina.

- hormônios tireoidianos (por extrapolação de indutores bem caracterizados): risco de hipotiroidismo clínico em pacientes com hipotiroidismo devido ao aumento do catabolismo do T_3 e do T_4. As concentrações plasmáticas de T_3 e T_4 devem ser monitoradas e, se necessário, a dosagem de hormônio tireoidiano deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- hidroquinidina, quinidina: redução da eficácia antiarrítmica. Devem ser realizados monitoramento clínico e eletrocardiograma e a concentração plasmática da quinidina deve ser analisada. Se necessário, a dose de quinidina deve ser ajustada durante a coadministração e após a interrupção do tratamento com fenobarbital.

- itraconazol: redução da eficácia do itraconazol.

- montelucaste: possível redução da eficácia de montelucaste.

- teofilina (base e sais) e aminofilina: redução da atividade da teofilina.

- zidovudina (por extrapolação da interação com a rifampicina): possível redução da eficácia da zidovudina.

- estrógenos e progestágenos (não como contraceptivos hormonais): redução da eficácia dos estrógenos/progestágenos.

Outras associações que devem ser levadas em consideração:
- estrógenos e progestágenos (utilizados como contraceptivos hormonais): ocorre redução do efeito contraceptivo esperado. **Fenocris®** é contraindicado em mulheres e crianças do sexo feminino em idade fértil (vide "Contraindicações").

- ritonavir, simeprevir, dolutegravir: possível redução da eficácia antiprotease.

- medicamentos anticancerígenos: o uso concomitante de fenobarbital e medicamentos anticancerígenos metabolizados através das enzimas (Citocromo P-450 e UDP glicosiltransferases), pode levar a um risco de menor exposição dos medicamentos anticancerígenos.

- antiepilépticos: lamotrigina. O uso concomitante de fenobarbital e lamotrigina podem levar à diminuição da eficácia e à toxicidade do sangue, como leucopenia e trombocitopenia.

- alprenolol, metoprolol e propranolol (betabloqueadores): redução das concentrações plasmáticas destes betabloqueadores, acompanhado pela diminuição da eficácia clínica (devido ao aumento do metabolismo hepático). Isto deve ser levado em consideração no caso da administração destes betabloqueadores, uma vez que eles são principalmente eliminados através da biotransformação hepática.

- carbamazepina: redução gradual da concentração plasmática da carbamazepina e de seus metabólitos ativos, sem alteração aparente em sua eficácia anticonvulsivante. Isto deve ser levado em consideração principalmente quando houver a interpretação das concentrações plasmáticas.

- procarbazina: aumento da incidência de reações de hipersensibilidade (hipereosinofilia, *rash*) causado pelo aumento do metabolismo da procarbazina.

- amitriptilina/amitriptilinóxido: possível redução dos níveis plasmáticos de amitriptilina/amitriptilinóxido.

- antitrombóticos, como apixabana, ticagrelor: possível diminuição da eficácia.

Efeito de outros medicamentos sobre Fenocris®:
- folatos: redução das concentrações plasmáticas do fenobarbital devido ao aumento do metabolismo do fenobarbital no qual os folatos são um dos cofatores. Deve ser realizado um monitoramento clínico e, quando apropriado, as concentrações plasmáticas devem ser analisadas. Se necessário, a dose de fenobarbital deve ser ajustada durante e após a suplementação com ácido fólico.

Outras interações com Fenocris®:
- ácido valproico: aumenta as concentrações plasmáticas de fenobarbital com sinais de superdose como resultado da inibição do metabolismo hepático, especialmente em crianças. Além disso, o fenobarbital reduz as concentrações plasmáticas de ácido valproico e aumenta os metabólitos do ácido valproico e os níveis de amônio devido a uma estimulação do metabolismo hepático pelo fenobarbital. Recomenda-se o monitoramento clínico e, assim que os sinais de sedação aparecerem, a dose de fenobarbital deve ser reduzida. As concentrações plasmáticas dos dois agentes anticonvulsivantes devem ser monitoradas. Portanto, os pacientes tratados com estes dois medicamentos devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais de hiperamonemia.

- felbamato: redução das concentrações plasmáticas e da eficácia do felbamato e aumento das concentrações plasmáticas do fenobarbital com risco de superdose. Os parâmetros clínicos e as concentrações plasmáticas do fenobarbital devem ser monitorados. Quando necessário, a dose deve ser ajustada.

- progabida: possível aumento da concentração plasmática de fenobarbital. Provável redução da concentração plasmática da progabida (não documentado). Neste caso recomenda-se monitoramento clínico e a concentração plasmática do fenobarbital deve ser analisada. Se necessário, a dose deve ser ajustada.

- fenitoína: em pacientes já tratados com fenobarbital, a associação com a fenitoína aumenta a concentração plasmática do fenobarbital e pode levar a sintomas de toxicidade (inibição competitiva do metabolismo).
Podem ocorrer alterações imprevisíveis em pacientes já tratados com fenobarbital quando combinado com a fenitoína:
- os níveis plasmáticos da fenitoína são frequentemente reduzidos (aumento do metabolismo) sem que esta redução afete adversamente a atividade anticonvulsivante. Após interrupção do tratamento com fenobarbital, podem aparecer efeitos tóxicos da fenitoína.
- em alguns casos, a concentração plasmática da fenitoína pode aumentar (inibição competitiva no metabolismo).
- cenobamato: o uso concomitante de cenobamato e fenobarbital pode aumentar a exposição do fenobarbital. Uma redução na dose de fenobarbital deve ser considerada quando usado concomitantemente com cenobamato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conserve em embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15º e 30ºC, protegida da luz.
O prazo de validade é de 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.

Características físicas e organolépticas: solução oral límpida, com odor e sabor característicos de framboesa, isenta de partículas estranhas, cor rósea.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Cada gota equivale a 1 mg de fenobarbital quando gotejado a 90º, podendo ser administrada diluída em água. O produto contém 40 gotas por mL.



Adulto: 2 a 3 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.
Crianças: 3 a 4 mg/kg/dia em dose única ou fracionada.

A eficácia do tratamento e a avaliação do ajuste posológico devem ser realizadas somente após 15 dias de tratamento. Se clinicamente necessário, os níveis de barbitúricos devem ser monitorizados em amostras sanguíneas coletadas preferencialmente pela manhã (geralmente entre 65 e 130 µmol/L em adultos e 85 µmol/L em crianças, ou seja, 15 a 30 mg/L em adultos e 20 mg/L em crianças).

Não há estudos dos efeitos de **Fenocris**® pediátrico 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
A posologia deve ser reduzida em pacientes portadores de insuficiência renal, insuficiência hepática, idosos e em alcoólatras. A suspensão do tratamento não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a suspensão completa.

Pacientes idosos
Os pacientes idosos, pela função hepática e renal reduzida, podem se mostrar mais suscetíveis a apresentar reações adversas, particularmente alterações da coordenação e do equilíbrio. Por isso, recomenda-se cautela e redução das doses de **Fenocris**® pediátrico em idosos.

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 ≤ 1/1.000).
Reação muito rara (≤ 1/10.000).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Doenças Congênitas, Familiares e Genéticas (vide "Gravidez e lactação").
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático
- Desconhecida: pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, deficiência de ácido fólico, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios Psiquiátricos
- Comum: comportamento anormal, como agitação e agressividade;
- Incomum: distúrbios do humor, distúrbios do sono/insônia;
- Desconhecida: dependência.

Distúrbios no Sistema Nervoso
- Comum: sonolência (dificuldade em acordar e, às vezes, dificuldade para falar); distúrbio cognitivo, comprometimento da memória;
- Incomum: coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio;
- Rara: distúrbio da atenção;
- Desconhecida: amnésia, discinesia.

Distúrbios Gastrintestinais

- Comum: náusea, vômito.

Distúrbios Hepatobiliares
- Comum: aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue;
- Desconhecida: hepatite.

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo
- Comum: dermatite alérgica (particularmente *rash* máculo-papulares escarlatiniformes ou morbiliformes);
- Desconhecida: erupção fixa. Possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros de necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, reação alérgica como eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda.
Devido a casos extremamente raros de reação cruzada entre o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, recomenda-se cautela quando o fenobarbital for substituído por um destes dois medicamentos.

Distúrbios do Sistema Musculoesquelético e Conjuntivo
- Comum: contratura de Dupuytren;
- Incomum: artralgia (síndrome mão-ombro ou reumatismo induzido por fenobarbital);
- Desconhecida: densidade mineral óssea reduzida, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com fenobarbital pediátrico.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com **Fenocris®** pediátrico deve ser interrompido.

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

10. SUPERDOSE
Sinais e Sintomas:
Náusea, vômito, cefaleia, obsessão, confusão mental e até coma, acompanhado por um estado neurovegetativo característico (bradipneia irregular, obstrução traqueobronquial, hipotensão) podem ocorrer após a administração de doses elevadas.
Manutenção
Tratamento: para o tratamento da superdose de fenobarbital recomenda-se:
- manutenção da permeabilidade das vias respiratórias e assistência ventilatória mecânica com oxigenoterapia complementar, se necessário;
- manutenção da pressão arterial, hidratação e temperatura corporal;
- monitorização dos sinais vitais, do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico, com suplementação de potássio, se necessário;
- Indução da diurese. Se houver diurese normal deve-se aumentar o débito com alcalinização urinária, se possível;
- terapia com antibiótico;
- medidas gerais complementares de manutenção da vida.

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

III - DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide rótulo/caixa.

MS nº 1.0298.0016

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



R_0016_07

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	***Número do Expediente***	***Assunto***	***Data do expediente***	***Número do Expediente***	***Assunto***	***Data de aprovação***	***Itens de bula***	***Versões (VP / VPS)***	***Apresentações relacionadas***
25/03/2014	0221544/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
27/06/2014	0507046/14-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
28/07/2014	0608449/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
25/08/2014	0701884/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo, porém em 2 versões – VP e VPS	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/03/2015	0244616/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
21/12/2015	1107712/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
21/07/2016	2103364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/07/2014	0595173/14-9	Inclusão de Nova Apresentação	15/09/2014	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
16/03/2017	427042/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/10/2016	2366346/16-1	Inclusão de Nova Apresentação	02/01/2017	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ

27/10/2017	2154413/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/12/2017	2303024/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Correção dos cuidados de conservação	VP / VPS	4 % SOL OR
22/03/2019	0261841/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/06/2016 01/07/2016	2007983/16-4 2014518/16-7	Alteração moderada de excipiente	24/12/2018	Adequação conforme deferimento	VP / VPS	4 % SOL OR
12/07/2019	0609269/19-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	***	***	***	***	Inclusão da frase: frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
30/09/2019	2293077/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrãoA forma farmacêutica SOL IN foi harmonizada	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/MLSOL INJ
11/12/2019	3419182/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão A forma farmacêutica SOL IN não sofreu alteração	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
23/04/2021	1560236/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	I. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
23/02/2022	0679058222	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS 4. Contraindicações	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

							5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas		
30/06/2022	_____	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Fenocris®

fenobarbital sódico

Solução injetável 100 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Fenocris®
fenobarbital sódico

APRESENTAÇÕES:

Embalagens contendo 25 e 50 ampolas de 2 mL de solução de 100 mg/mL

USO INJETÁVEL – VIA INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução injetável contém:
fenobarbital sódico..... 100 mg
(equivalente a 91,35 mg de fenobarbital)
Excipiente estéril q.s.p .....1 mL
(Excipientes: edetato dissódico di-hidratado, propilenoglicol, polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Estados convulsivos espasmódicos e na excitação nervosa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O fenobarbital foi um dos barbitúricos hipnóticos desenvolvidos nos primeiros anos do século XX. Haupmann, residente de psiquiatria, contabilizou as crises nos pacientes internados em um hospital psiquiátrico alemão em 1911. Depois de administrar o fenobarbital, utilizado como droga hipnótica e sedativa, ele contou o número de crises dos pacientes, demonstrando de maneira clara o efeito anticonvulsivante da medicação[1].

[1]. Guerreiro CAM. História do Surgimento e Desenvolvimento das Drogas Antiepilépticas. J Epilepsy Clin Neurophysiol 2006; 12(1 suppl. 1):18-21.

Um estudo publicado em 1998 mostrou controle das crises em 58,2% dos pacientes tratados com fenobarbital. Um resultado melhor do que o observado com diazepam associado à fenitoína e do tratamento apenas com fenitoína [2].

[2]. Casella EB. Tratamento do estado de mal epiléptico. Pediatria (São Paulo) 2004;26(2):73-5.

2.455 pacientes participaram de um estudo e foram tratados com fenobarbital entre dezembro de 2000 e junho de 2004. Aos 24 meses de tratamento, 71% dos pacientes mostraram um benefício significativo, com 26% livre de crise convulsiva durante todo o período de tratamento e outros 45% com redução > 50% em frequência das crises [3].

[3] Brodie MJ, Kwan P. Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. Epilepsia. 2012 Dec;53 Suppl 8:40-6.

Estudos de corte também serviram para fornecer evidências para a eficácia do fenobarbital em epilepsia. A maioria dos estudos observacionais vem de países em desenvolvimento, onde o fenobarbital ainda é largamente utilizado: Tanzânia, Nigéria, Índia, Mali e China. Estes estudos mostram todos os índices de eficácia relativamente semelhantes em torno de 50- 55% o controle das crises. Outro ponto interessante é que, em comparação com os ensaios clínicos randomizados de países desenvolvidos, os efeitos secundários são menos comuns ou menos relatados[4].

[4] Yasiry Z, Shorvon SD. How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: thestory of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years. Epilepsia. 2012Dec;53 Suppl 8:26-39.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O fenobarbital é um barbitúrico de longa ação, e anticonvulsivante eficaz. Seu efeito principal é na epilepsia tônico-crônica generalizada e nos ataques de lobo temporal e focais, bem como nas convulsões febris em crianças, embora seja mais usado quando a fenitoína não controlou efetivamente os ataques. O fenobarbital é sempre a droga de escolha devido ao seu largo espectro de ação e segurança.

4. CONTRAINDICAÇÕES
É contraindicado em recém-nascidos e durante a lactação.
Também é contraindicado nos casos de hipersensibilidade aos barbitúricos ou aos componentes da fórmula, em portadores de porfiria, insuficiência hepática, insuficiência renal e insuficiência respiratória grave com dispneia ou obstrução evidentes. Doses altas são contraindicadas em pacientes nefróticos.
Barbitúricos não devem ser administrados a pacientes com vício anterior conhecido ao grupo sedativo-hipnótico, uma vez que as doses comuns podem ser ineficazes e contribuir para vício adicional.
Em mulheres grávidas, crianças do sexo feminino e mulheres com potencial para engravidar (vide "Advertências e Precauções").
Fenocris® também é contraindicado em pacientes que fazem uso de saquinavir, declatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledivaspir e sofobuspir.
Fenocris® é contraindicado também com uso de álcool, estrógenos e progestogênio utilizados como contraceptivos: vide "Interações Medicamentosas".

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática ou renal graves, pacientes com porfíria, mulheres grávidas, mulheres em idade fértil, crianças do sexo feminino e durante a lactação.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Recomenda-se cautela na administração a crianças, idosos e pacientes debilitados.

Podem ocorrer reações indesejáveis na presença de febre, hipertireoidismo, diabetes mellitus e anemia grave. Em casos de grande debilidade, função hepática gravemente prejudicada, doença pulmonar ou cardíaca, estado asmático, choque ou uremia, o fenobarbital deve ser usado com extrema cautela. A injeção intramuscular deve ser aplicada em local de massa muscular larga com um volume total de 5 mL, a fim de evitar possíveis irritações tissulares.
Fenobarbital não é indicado para o tratamento de convulsões de ausência ou convulsões mioclônicas, as quais, algumas vezes, podem ser exacerbadas.

Os barbitúricos devem ser administrados com precaução especialmente para pacientes com depressão mental, tendências suicidas ou história de abuso de drogas.

Informações para o paciente
Os profissionais de saúde devem fornecer as seguintes informações e instruções aos pacientes que recebem barbitúricos:
Há um risco associado de dependência psicológica e/ou física com o uso de barbitúricos. O paciente deve ser orientado a não aumentar a dose do medicamento sem consultar um médico.
Os barbitúricos podem prejudicar as habilidades mentais e/ou físicas necessárias para o desempenho de tarefas potencialmente perigosas (por exemplo, condução, operação de máquinas, etc.).
O álcool não deve ser consumido ao tomar barbitúricos. O uso concomitante dos barbitúricos com outros depressores do SNC (por exemplo, álcool, narcóticos, tranquilizantes e anti-histamínicos) pode resultar em efeitos adicionais do depressor do SNC.
Se fenobarbital for utilizado durante a gravidez, o paciente deve ser informado do risco potencial para o feto.

Gravidez
O fenobarbital atravessa a placenta. As concentrações materna e neonatal são semelhantes. Os estudos em animais de uma espécie única (ratos) demonstraram efeito teratogênico (fenda palatina).
Os barbitúricos distribuem-se pelos tecidos fetais, encontrando-se concentrações elevadas no fígado e cérebro. Tem-se observado que os barbitúricos aumentam a incidência de anomalias fetais.
Em humanos: dados disponíveis demonstram que a monoterapia e politerapia com fenobarbital associado a outros antiepilépticos estão associadas a um aumento do risco de malformações congênitas maiores, incluindo fenda labial e palatina e malformações cardiovasculares. Outras malformações envolvendo vários sistemas corporais também foram relatados, incluindo casos de hipospadias, características dismórficas faciais, microcefalia e unhas e dedos hipoplásicos, contudo não foi estabelecida uma relação causal. Os dados de uma metanálise (incluindo registros e estudos de coorte) e um registro (de mulheres grávidas com epilepsia) mostraram que 7,1% (IC 95% 5,36 – 9,09) e 6,5% (IC 95% 4,2 – 9,9), respectivamente, de crianças nascidas de mulheres epilépticas expostas a monoterapia com fenobarbital durante a gravidez tiveram malformações congênitas maiores. Este risco é maior que o de malformações maiores para o geral da população (aproximadamente 3%). O risco é dependente da dose, mas uma dose limite abaixo da qual não existe risco não pode ser estabelecida.
Bebês nascidos de mães que fazem uso de fenobarbital durante a gravidez correm maior risco de serem menores do que o esperado.

Restrição do Crescimento Intrauterino:
Os dados disponíveis de um estudo realizado com humanos sugerem um aumento no risco de restrição do crescimento intrauterino com fenobarbital.

Distúrbios do Neurodesenvolvimento:
Os dados disponíveis de um estudo realizado usando um registrode mulheres grávidas com epilepsia em Kerala (Índia) relataram que a exposição intrauterina à monoterapia com fenobarbital mostrou um comprometimento das habilidades de linguagem em crianças de 9-13 anos em comparação com crianças não expostas. Resultados semelhantes foram relatados quando o fenobarbital foi usado em monoterapia e politerapia.
Um estudo conduzido no banco de dados nacional de reclamação de saúde da França sugeriu que crianças expostas à monoterapia com fenobarbital tiveram um risco aumentado (7,6 vezes) de transtornos comportamentais e emocionais em comparação com a população em geral.
Uma metanálise relatou um risco aumentado de atrado no desenvolvimento psicomotor em crianças expostas "*in utero*" a fenobarbital em politerapia combinada com carbamazepina e valproato em comparação com controles (mulheres epilépticas não expostas ou população em geral).
Não há evidências de que o risco seja dependente da dose.
O período gestacional exato de risco para esses efeitos é incerto e a possibilidade de um risco durante toda a gravidez não pode ser excluída.

Sintomas de abstinência podem ocorrer em bebês nascidos de mães que recebem barbitúricos ao longo do último trimestre da gravidez.
O fenobarbital empregado durante a gravidez também está associado a uma deficiência na coagulação sanguínea do neonato, geralmente podendo ocorrer hemorragias nas primeiras 24 horas após o nascimento. Esta deficiência se caracteriza por diminuição das concentrações dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K e um aumento no tempo de protrombina e/ou tempo detromboplastina.
Para prevenir a síndrome hemorrágica do recém-nascido, pode ser administrada vitamina K à mãe no último mês de gestação (10 a 20 mg/dia V.O.) e de 1 a 10 mg I. V. de vitamina K ao recém-nascido desde oparto.
Em recém-nascidos, fármacos antiepilépticos, principalmente fenobarbital, podem causar raramente síndrome de abstinência moderada (movimentos anormais, sucção insuficiente), distúrbios do metabolismo do fósforo e do cálcio e da mineralização óssea,
Recomenda-se, ainda, a suplementação adequada de ácido fólico, cálcio e vitamina K à gestante que faz uso crônico de fenobarbital, devido às interferências deste com o metabolismo dessas substâncias.

Se o fenobarbital for usado durante a gravidez, a paciente deverá ser avisada dos riscos envolvidos.
Caso a paciente esteja em tratamento com fenobarbital durante a gestação, o tratamento não deve ser interrompido bruscamente, pois a suspensão abrupta e a própria gestação podem agravar a epilepsia, com repercussões na mãe e no feto. Fenobarbital deve ser usado durante a gravidez apenas se claramente necessário. Deve-se levar em consideração a relação risco benefício ao feto.

Categoria de risco na Gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Crianças do sexo feminino, mulheres com potencial para engravidar e mulheres grávidas: é contraindicado o uso de fenobarbital.
Mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do uso de fenobarbital durante a gravidez. As mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo eficaz e ininterrupto durante todo o tratamento com **Fenocris**® e durante dois meses após o término do tratamento com **Fenocris**® (vide "Interações Medicamentosas"). Fenocris® não deve ser usado em crianças do sexo feminino até a menarca (primeira menstruação), a menos que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados.
Se uma mulher planeja uma gravidez deve-se levar em consideração mudar para um tratamento alternativo adequado antes da concepção. Se uma mulher engravidar, avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios do tratamento com **Fenocris**® para a mulher e para o feto e se o tratamento com **Fenocris**® pode ser continuado ou precisa ser trocado para um tratamento alternativo apropriado. Se o tratamento com **Fenocris**® deve ser continuado, usar **Fenocris**® na menor dose eficaz.

Lactação
Não recomendada (vide "Contraindicações"). Deve-se ter cautela quando fenobarbital é administrado a lactantes já que pequenas quantidades do fármaco são excretadas no leite. Há relatos de efeitos adversos em lactentes incluindo sedação e metahemoglobinemia. Sedação potencial pode levar à deficiência de sucção que, por sua vez, pode levar a um baixo ganho de peso imediatamente após o nascimento.

Trabalho de Parto e Parto
A administração de barbitúricos sedativos-hipnóticos para a mãe durante o parto pode resultar em depressão respiratória no recém-nascido. Os bebês prematuros são particularmente suscetíveis aos efeitos depressivos dos barbitúricos. Se os barbitúricos forem utilizados durante o trabalho de parto e parto, equipamento de ressuscitação deve estar disponível.

Observou-se efeito aditivo quando os barbitúricos são administrados com outros depressores do sistema nervoso central durante o trabalho de parto e parto.

Formação de Hábito
Os barbitúricos podem induzir à formação de hábito e, com uso continuado, podem desenvolver tolerância e dependência física e/ou psíquica.
A retirada da medicação não deve ser feita bruscamente, pois a supressão abrupta pode desencadear os sintomas de abstinência. As doses devem ser diminuídas progressivamente até a supressão completa.

Reações adversas cutâneas severas
Foram reportadas reações cutâneas severas incluindo dermatite esfoliativa e Síndrome de Stevens-Johnson, possivelmente fatal, caracterizadas como reações de hipersensibilidade raras ao fenobarbital. Outras reações severas incluem necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP). Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de sérias manifestações cutâneas e monitorados de perto. O tratamento deve ser interrompido na primeira aparição de erupção cutânea, lesões da mucosa, ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade da pele.

Cuidados na administração
Uma administração intravenosa muito rápida pode causar depressão respiratória severa, apneia, laringoespasmo, hipertensão ou vasodilatação com queda na pressão arterial.
As soluções parenterais de barbitúricos são altamente alcalinas. Portanto, deve-se ter extremo cuidado para evitar extravasamento perivascular ou injeção intra-arterial. A injeção extravascular pode causar danos nos tecidos locais com necrose subsequente; as consequências da injeção intra-arterial podem variar de dor transitória para gangrena do membro. É recomendado interromper a injeção caso o paciente se queixe de dor local.

Dor aguda ou crônica
Deve-se ter cuidado quando os barbitúricos são administrados a pacientes com dor aguda ou crônica, porque a excitação paradoxal pode ser induzida ou sintomas importantes podem ser mascarados.

Pediatria
As crianças submetidas a tratamento por tempo prolongado devem receber um tratamento profilático do raquitismo.

Idosos
Pacientes idosos ou debilitados podem reagir a barbitúricos com sintomas como excitação, depressão e confusão. Em algumas pessoas, os barbitúricos podem produzir repetidamente excitação em vez de depressão.

Insuficiência hepática
Em pacientes com dano hepático, os barbitúricos devem ser administrados com precaução e inicialmente em doses reduzidas. Os barbitúricos não devem ser administrados a pacientes que apresentem sinais premonitórios de coma hepático. É necessário o monitoramento dos parâmetros laboratoriais, uma vez que existe o risco de encefalopatia hepática em pacientes idosos e em alcoólatras.

Insuficiência renal
Deve-se reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal.

Carcinogenicidade
Estudos em animais tem mostrado que o fenobarbital é carcinogênico quando administrado por toda a vida do animal. Nestes animais foram observados tumores benignos e malignos no tecido hepático. Até o momento, os estudos em seres humanos não apresentam dados suficientes em relação à carcinogenicidade do fenobarbital.

Testes Laboratoriais
A terapia prolongada com barbitúricos deve ser acompanhada de avaliação laboratorial periódica, incluindo função hematopoiética, renal e hepática.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Efeitos do fenobarbital com outros medicamentos
O fenobarbital é um indutor bem caracterizado de enzimas metabolizadoras de fármacos (citocromo P-450 e UDP glicosiltransferase) e transportadores (P-gp). Portanto, o fenobarbital pode acelerar o metabolismo e/ou a eliminação de muitas classes de medicamentos, diminuindo assim a exposição sistêmica, o que pode levar à diminuição da eficácia do medicamento concomitante.

Álcool: o efeito sedativo do fenobarbital é potencializado pelo álcool. Alterações no estado de alerta podem tornar perigosos

o ato de dirigir veículos ou operar máquinas, onde a perda de atenção pode causar acidentes graves. Deve-se evitar a ingestão de qualquer quantidade de álcool em bebidas. Em casos de utilização de outros medicamentos que contenham álcool como excipiente, o médico deve ser consultado antes de iniciar o tratamento. Esta recomendação é válida enquanto durar o uso do fenobarbital.
Antidepressivo imipramina: pode promover crises convulsivas generalizadas. O monitoramento clínico deve ser realizado e, se necessário, a dose do anticonvulsivante ser aumentada.
Metadona: aumento do risco de depressão respiratória pode ser fatal em caso de superdose. Além disso, ocorre redução das concentrações plasmáticas de metadona com possível início de síndrome de abstinência devido ao aumento do metabolismo hepático. Deve ser realizado um monitoramento clínico regular e a dose de metadona deve ser ajustada.

Contraceptivos hormonais que contenham estrógenos e progestágenos: ocorre redução do efeito contraceptivo esperado, devido à indução do catabolismo hepático dos hormônios pelo fenobarbital. Fenobarbital é contraindicado em mulheres em idade fértil e crianças do sexo feminino.

Outros depressores do sistema nervoso central: antidepressores sedativos, anti-histamínicos H1 sedativos, benzodiazepínicos, clonidina e compostos relacionados, hipnóticos, derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição) e outros opióides, hipnóticos, neurolépticos, outros ansiolíticos que não são benzodiazepínicos (carbamatos, captodiama, etifoxina), anti-hipertensivos centrais, baclofeno, talomida: pode ocorrer exacerbação dos efeitos depressores do SNC, com sérias consequências, especialmente sobre a capacidade para dirigir e operar máquinas.
Derivados da morfina (analgésicos, antitussígenos e terapias de reposição), benzodiazepínicos: aumento do risco de depressão respiratória, o que é potencialmente fatal no caso de superdose.

Associações contraindicadas Saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledivaspir, sofosbuvir: possível redução na eficácia.

Inibidor da protease: a coadministração com amprenavir, indinavir, nelfinavir pode reduzir a eficácia antiprotease.

Betabloqueadores (alprenolol, metoprolol e propranolol), anticoagulantes, quinidina, verapamil, metronidazol e doxiciclina: diminuição dos níveis séricos destes, com diminuição dos seus efeitos clínicos (devido ao aumento do metabolismo hepático).

Carbamazepina, ácido valpróico e succinamidas: diminuição dos níveis séricos da carbamazepina e de seus metabólitos, ainda que sem afetar adversamente sua atividade anticonvulsivante.

Ifosfamida: possível agravamento de neurotoxicidade.
Metotrexato: pode ocorrer aumento da toxicidade hematológica devido à inibição cumulativa da diidrofolato redutase.

Fenitoína: em pacientes tratados previamente com fenobarbital combinado à fenitoína, níveis plasmáticos aumentados do fenobarbital podem levar a efeitos tóxicos (inibição competitiva do metabolismo). Em pacientes tratados previamente com fenitoína combinada ao fenobarbital, níveis plasmáticos da fenitoína são frequentemente reduzidos (aumento do metabolismo) sem que esta redução afete adversamente a atividade anticonvulsivante. Após interrupção do fenobarbital, podem aparecer efeitos tóxicos da fenitoína. Em alguns casos, aumento dos níveis plasmáticos da fenitoína (inibição competitiva do metabolismo). Levar estas interações em consideração quando da interpretação das concentrações plasmáticas destes medicamentos.

Substratos do CYP3A4: o fenobarbital é um indutor forte do CYP3A4 e que pode aumentar o metabolismo do substrato CYP3A4 (ex: itraconazol, tacrolimus, repaglinida).

Montelucaste, zidovudina: possível redução da eficácia de montelucaste.

Levotiroxina: recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de T3 e T4 para adequação da dose do hormônio.

Cardiotônicos e antiarrítmicos: redução da eficácia. Recomenda-se monitorização clínica e eletrocardiográfica com o ajuste da dose destes medicamentos, de acordo com seu nível plasmático.

Corticosteroides (glicocorticoides e mineralocorticoides sistêmicos): pode haver redução da eficácia dos corticosteroides. A consequência disso é particularmente importante em pacientes com doença de Addison tratadis com hidrocortisona e em pacientes transplantados. O monitoramento clínico e testes laboratoriais são necessários: ajustar dosagem de corticosteroide durante o tratamento com fenobarbital e após interrupção do tratamento.

A) Medicamentos que provocam aumentos dos níveis plasmáticos de fenobarbital com aumento dos efeitos colaterais: ácido valpróico, valpromida, progabida, primidona, felbamato.

Inibidores da anidrase carbônica: podem aumentar os efeitos tóxicos dos anticonvulsivantes (barbitúricos), especialmente osteomalácia e raquitismo.

Fármacos que podem diminuir o metabolismo dos barbitúricos: cloranfenicol.

B) Medicamentos que provocam diminuição dos níveis plasmáticos ou da eficácia do fenobarbital: folatos (metilfolato), antidepressivos tricíclicos (imipramina, etc), mefloquina, leucovorin, levoleucovorin, anfetamina, darunavir, etravirine, aminocamptotecin, tipranavir.

Cetorolaco: pode diminuir o efeito terapêutico dos anticonvulsivantes.

Fármacos que podem aumentar o metabolismo dos barbitúricos: derivados de rifamicina, piridoxina.

C) Medicamentos cujos níveis plasmáticos ou eficácia diminuem pela administração concomitante com o fenobarbital:
- Anticoagulantes orais (ex. cumarínicos): eficácia reduzida; deve-se realizar monitorização regular do tempo de protrombina (TP) durante e imediatamente após o final do tratamento com fenobarbital. Se houver necessidade, deve-se ajustar a dose do anticoagulante oral.
- Antitrombóticos, como apixabana, ticagrelor: possível diminuição de eficácia.
- Ranolazina: a utilização combinada de ranolazina com fortes indutores da CYP3A4 (citocromo P450 3A4) como o fenobarbital deve ser evitada, uma vez que estes agentes podem reduzir substancialmente a ranolazina.
- Doxiciclina, griseofulvina, lacosamida, voriconazol, sorafenibe, maraviroque, amitriptilina/amitriptilinóxido: são medicamentos que os barbitúricos podem diminuir a concentração sérica e absorção do fármaco.

D) Medicamentos que os barbitúricos podem aumentar o metabolismo do fármaco: disopiramida, corticoides (sistêmicos), quinidina, derivados de teofilina (aminofilina e teofilina), bloqueadores do canal de cálcio (exceto clevidipina), lamotrigina, propafenona, antagonista da vitamina K (tais como a varfarina), teniposídeos, etoposídeo, acetaminofeno, meperidina, metadona, ciclosporina, procarbazina (aumento de incidência de reações de hipersensibilidade).
Recomenda-se monitorização clínico-laboratorial (nível plasmático do medicamento introduzido) e, se necessário, aumento da dose do mesmo para se obter o efeito terapêutico desejado. Deve-se lembrar que ao se interromper o uso do barbitúrico, ocorrerá elevação imediata dos níveis plasmáticos do medicamento associado (ausência de indução enzimática no fígado). Sendo assim, fazer novos ajustes posológicos.

O fenobarbital pode causar diminuição das concentrações séricas de bilirrubina; falso-positivo para os resultados do teste de fentolamina; diminuição da resposta à metirapona e comprometimento da absorção de cianocobalamina radioativa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve a embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegida da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido.

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:
Solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, 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 POSOLOGIA:

VIA PARENTERAL
Esta via só deve ser utilizada se a administração oral for impossível ou impraticável. Uma vez que as soluções parenterais são extremamente alcalinas, deve-se ter extremo cuidado, de modo a evitar uma injeção extra vascular ou intra-arterial.

Administração Intramuscular: A injeção intramuscular deve ser aplicada em local de massa muscular larga, de modo a evitar uma possível irritação tissular, devendo-se injetar menos que 5 mL de cada lado.

Administração Intravenosa: Utilizar a via intravenosa apenas em casos essenciais ou quando outras vias não estejam disponíveis em virtude de inconsciência ou resistência por parte do próprio paciente.
A administração deve ser lenta ($\leq$ 60 mg/min), usando doses fracionadas. Entretanto, no tratamento do estado epiléptico, usa-

se uma dose plena, inicialmente.

Recomenda-se aguardar após cada dose, para se determinar seu efeito; pode levar 15 minutos ou mais antes de atingir níveis máximos no cérebro.
A administração muito rápida pode causar vasodilatação, queda da pressão arterial, depressão respiratória, apneia e/ou laringoespasmo. Aconselha-se durante a administração intravenosa, monitorar a pressão arterial, a respiração e a função cardíaca, devendo também estar facilmente disponíveis equipamentos para ressuscitação e ventilação artificial.
Paciente convulsivo submetido a cirurgia
Após avaliação criteriosa da indicação, considerar:

Adultos
Medicação pré-anestésica: 100 - 200 mg, IM 60 - 90 minutos antes da cirurgia.

Crianças
Medicação pré-anestésica: 16 - 100 mg, IM 60-90 minutos antes da cirurgia.

Estados convulsivos Adultos
Episódios convulsivos agudos: (incluindo aqueles associados com epilepsia, cólera, eclâmpsia, meningite, tétano e reações tóxicas a anestésicos locais) 30 - 120 mg, IM ou IV, repetidas conforme a necessidade, até o máximo de 400 mg/24 h; no estado epiléptico, 200 - 320 mg IV, repetidas a cada 6 horas, se necessário.

Crianças
Episódios convulsivos agudos: (incluindo aqueles associados com epilepsia, cólera, eclâmpsia, meningite, tétano e reações tóxicas a anestésicos locais) 3 - 5 mg/kg/dia, IM ou IV para estados epilépticos, 15 - 20 mg/kg IV, administrados em um período de 10 - 15 minutos.
Estas doses são apenas referências, devendo ser ajustadas a cada caso particular, de acordo com as respostas do paciente ao medicamento e a critério médico.
A retirada da medicação não deve ser feita bruscamente; as doses devem ser diminuídas progressivamente até a supressão completa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Reação comum (>1/100 e <1/10): sonolência; náusea, vomito; distúrbios cognitivos, comprometiamento da memória; comportamento anormal, como agitação e agressividade; aumento da gama-glutamiltransferase, aumento das transaminases e aumento da fosfatase alcalina no sangue; dermatite alérgica (particularmente *rash* máculo-papulares escalatiformes ou morbiliformes); contratura de Dupuytren.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): síncope, anemia megalobástica, lesão hepática e reação de hipersensibilidade; distúrbios de humor, distúrbios do sono/insônia; coordenação anormal e distúrbio do equilíbrio; artralgia.

Reações adversas com frequência desconhecida: tromboflebite, angioedema, erupção fixa, possíveis reações cutâneas graves incluindo casos extremamente raros de necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson; dermative esfoliativa, reação alérgica com eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantêmica generalizada aguda; vertigem, súbitas mudanças de humor e prejuízo da cognição e memória, depressão, nistagmo, ataxia, excitação paradoxal em crianças, confusão mental em idosos, depressão respiratória, apneia, bradicardia, hipotensão, alterações gastrointestinais cefaleia, dores articulares, osteomalácia, raquitismo, síncope, discrasias sanguíneas (pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia), deficiência de ácido fólico, dependência, amnésia, discinesia, dano hepático, densidade mineral óssea reduzida, osteopenia, osteoporose e fraturas em pacientes em tratamento a longo prazo com fenobarbital.

Se forem observadas reações adversas graves afetando a função hepática e/ou reações de hipersensibilidade ou cutâneas, o tratamento com fenobarbital deve ser interrompido.

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

10. SUPERDOSE Sinais e Sintomas:

Depressão do SNC e respiratória, respiração de Cheyne-Stokes, arreflexia, constrição da pupila, oligúria, taquicardia, hipotensão, diminuição da temperatura corporal, coma, síndrome do choque, pneumonia, edema pulmonar, arritmias cardíacas e insuficiência renal.

Orientações:

Deve-se manter pressão arterial, temperatura corporal, função renal, balanço eletrolítico e respiração assistidas.

Em casos de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações. III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS nº 1.0298.0016
Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP N.º 10.446

Registrado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP CNPJ nº 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Fabricado por:
CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo - SP CNPJ nº 44.734.671/0008-28 – Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): **0800 701 19 18**



R_0016_05

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	***Número do Expediente***	***Assunto***	***Data do expediente***	***Número do Expediente***	***Assunto***	***Data de aprovação***	***Itens de bula***	***Versões (VP / VPS)***	***Apresentações relacionadas***
25/03/2014	0221544/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
27/06/2014	0507046/14-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
28/07/2014	0608449/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
25/08/2014	0701884/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Submissão de todas as formas farmacêuticas em um único arquivo, porém em 2 versões – VP e VPS	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/03/2015	0244616/15-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
21/12/2015	1107712/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Todos os itens foram alterados para adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
21/07/2016	2103364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/07/2014	0595173/14-9	Inclusão de Nova Apresentação	15/09/2014	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ
16/03/2017	427042/17-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/10/2016	2366346/16-1	Inclusão de Nova Apresentação	02/01/2017	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	100 MG/ML SOL INJ

27/10/2017	2154413/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
19/12/2017	2303024/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Correção dos cuidados de conservação	VP / VPS	4 % SOL OR
22/03/2019	0261841/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	30/06/2016 01/07/2016	2007983/16-4 2014518/16-7	Alteração moderada de excipiente	24/12/2018	Adequação conforme deferimento	VP / VPS	4 % SOL OR
12/07/2019	0609269/19-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula para adequação à intercambialidade	***	***	***	***	Inclusão da frase: frase: MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
30/09/2019	2293077/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrãoA forma farmacêutica SOL IN foi harmonizada	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/MLSOL INJ
11/12/2019	3419182/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	Adequação a bula padrão A forma farmacêutica SOL IN não sofreu alteração	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM
23/04/2021	1560236/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	I. Identificação do medicamento 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ

23/02/2022	0679058222	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM 100 MG/ML SOL INJ
30/06/2022	_____	Notificação de Alteração de Texto de Bula	***	***	***	***	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 6. Interações medicamentosas	VP / VPS	4 % SOL OR 100 MG COM

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente

DESTINAÇÃO COMERCIAL

☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindoia, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05.359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ **Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-906, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-6720
☐ **Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP: 39.404-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
☐ **Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06.711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
☐ **Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37.556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
☐ **Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Chácara da Barra, Campinas/ SP - CEP: 13.090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

IMIPRA®

(cloridrato de imipramina)

Comprimidos revestidos 25mg

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Unidade I - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
Unidade III - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
Unidade Montes Claros – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
Unidade V - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
Unidade VI - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
Unidade VIII - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
Unidade Norte-Sul - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Imipra®
cloridrato de imipramina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 25 mg em embalagens com 20 ou 200 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
cloridrato de imipramina..... 25 mg
excipiente q.s.p. ..... 1 comp
(Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica, copovidona, talco, estearato de magnésio, hipromelose, etilcelulose, trietil citrato, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio e macrogol).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Adultos
Todas as formas de depressão, incluindo-se as formas endógenas, as orgânicas e as psicogênicas e a depressão associada com distúrbios de personalidade ou com alcoolismo crônico.
Transtorno do Pânico.
Condições dolorosas crônicas.

Crianças e adolescentes
Enurese noturna (apenas em pacientes acima de 5 anos de idade, para os quais terapias alternativas não são consideradas apropriadas, e somente se as causas orgânicas tiverem sido excluídas). Não existem dados clínicos disponíveis para o uso de imipramina em enurese noturna em crianças com menos de 5 anos de idade.
Em crianças e adolescentes, não há evidências clínicas suficientes de segurança e eficácia de imipramina no tratamento de todas as formas de depressão, incluindo formas endógenas, orgânicas e psicogênicas, e depressão associada com distúrbio de personalidade ou com alcoolismo crônico, pânico e condições dolorosas crônicas. Portanto, o uso de Imipra® em crianças e adolescentes (0 – 17 anos de idade) não é recomendado para essas indicações.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia da imipramina em aliviar a depressão está bem estabelecida e também tem se revelado útil em uma série de outros transtornos psiquiátricos (1). As altas taxas cumulativas de remissão sugerem que os antidepressivos são eficazes, e que os pacientes com depressão diagnosticada corretamente que recebem o tratamento adequado tem cerca de 90% de chance de alcançar um estado de remissão (3).
Estudos clínicos randomizados, duplo-cego, para tratamento da depressão maior, demonstraram a eficácia da imipramina comparável a outros antidepressivos (outros ATCs, ISRSs e outras classes de antidepressivos) em doses de pelo menos 100 mg (4-15). Quando as doses terapêuticas foram utilizadas, ATCs e os ISRSs tiveram uma taxa de resposta semelhante (cerca de 70%) e um atraso semelhante para o início de seus efeitos antidepressivos (2 ou mais semanas) (1, 18).
Em ensaios comparativos entre comprimidos de imipramina, sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipram e moclobemida, o intervalo de dose de imipramina foi de 50 a 300 mg/dia (dose média de 150-220 mg/dia), 50-200

Unidade I - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
Unidade III - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
Unidade Montes Claros – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
Unidade V - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
Unidade VI - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
Unidade VIII - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
Unidade Norte-Sul - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

mg/dia de sertralina, 20-60 mg/dia de fluoxetina, 200 mg/dia para a fluvoxamina, 50 mg/dia para a moclobemida e 50 mg/dia para milnacipram. As taxas de resposta nestes ensaios variaram de 40 a 70% e os resultados para imipramina foram semelhantes aos medicamentos comparados (4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Uma meta-análise realizada por Bollini *et al*, com trinta e três estudos, revelou que doses de antidepressivos equivalentes a 100-200 mg de imipramina mostraram uma média de melhoria de 53% na análise pela "intenção de tratar". Eles concluíram que os antidepressivos são prescritos frequentemente na prática clínica em doses equivalentes a menos de 100 mg de imipramina, e que nesta dose a taxa de melhora é apenas moderadamente menor do que no intervalo terapêutico, e que os eventos adversos ocorrem significativamente com menor frequência (2).

A eficácia dos comprimidos de imipramina na prevenção de recaídas em pacientes deprimidos responsivos a eletroconvulsoterapia (ECT), com tratamento prévio falho, foi analisada em um estudo randomizado, controlado por placebo. Houve apenas 18% de recidiva no grupo tratado em comparação com os 80% no grupo placebo, levando os autores a concluírem que estes pacientes podem se beneficiar do efeito profilático da mesma classe de medicamentos durante a terapia de manutenção após a resposta a ECT. Por último, um estudo duplo-cego controlado e outro estudo randomizado aberto abordou a questão da diferença de gênero na resposta ao tratamento com sertralina e imipramina. Homens e mulheres com depressão crônica demonstraram responsividade diferente e tolerabilidade aos ISRSs e aos antidepressivos tricíclicos. Ambos ensaios clínicos tornaram evidente que as mulheres são mais propensas a responder à sertralina (72,2% vs 52,1% com imipramina), enquanto os homens responderam similarmente à sertralina e à imipramina. Os hormônios sexuais femininos podem aumentar a resposta aos ISRSs ou inibir a resposta a antidepressivos tricíclicos. O ciclo normal de ovulação, e a liberação de estrogênio podem ter uma interação farmacodinâmica clinicamente relevante com os antidepressivos serotoninérgicos.

Em 2000, Barlow e colaboradores realizaram estudo clínico a fim de avaliar se o medicamento e as terapias psicossociais para o transtorno do pânico (TP) são, separadamente, mais eficazes do que o placebo, se um tratamento é mais eficaz do que o outro, e se a terapia cognitiva combinada (TCC) (ambos os tratamentos) é mais eficaz do que a terapia sozinha. Tanto o grupo tratado com imipramina quanto o tratado com TCC foram significativamente superiores ao placebo na fase aguda de tratamento, conforme acessado pela Escala de Gravidade de Transtorno do Pânico (EGTP) (taxas de resposta para a análise de “intenção de tratar” [ITT], 45,8%, 48,7%, e 21,7%). Após 6 meses de manutenção, imipramina e TCC foram significativamente mais eficientes do que o placebo em duas escalas – EGTP (taxas de repostas, 37,8%, 39,5%, e 13,0%, respectivamente) e Impressão Clínica Global (ICG) (37,8%, 42,1%, e 13,0%, respectivamente). Entre os que responderam ao tratamento, a imipramina produziu uma resposta de maior qualidade. A taxa de resposta aguda para o tratamento combinado foi de 60,3% para EGTP e de 64,1% para ICG. A taxa de reposta da manutenção de 6 meses foi 57,1% para a EGTP (P=0,04 vs. TCC sozinha e P=0,03 vs. imipramina sozinha) e 56,3% para a ICG (P=0,03 vs. Imipramina sozinha), mas não foi significativamente melhor do que TCC com placebo, em ambas análises. Seis meses após descontinuação do tratamento, na análise ITT, as taxas de respostas de ICG foram de 41,0% para TCC mais placebo, 31,9% para TCC sozinha, 19,7% para imipramina sozinha, 13% para placebo, e 26,3% para TCC combinado com imipramina. Com estes resultados, os autores concluíram que a combinação entre imipramina e TCC parece conferir vantagem aguda limitada, mas uma vantagem mais substancial até o fim da manutenção (16).

Em 1998, Mavissakalian avaliou a eficácia do tratamento sistemático com 2,25 mg/kg/dia de imipramina em uma amostra homogênea de pacientes com transtorno de pânico com agorafobia. No total, 53% dos pacientes tiveram uma resposta significativa e estável. Foram avaliados diversos parâmetros clínicos neste estudo e a maioria deles revelou que uma melhora substancial continuou para além da oitava semana de tratamento. O êxito do tratamento foi acompanhado de melhora significativa na sensibilidade de ansiedade, humor disfórico e bem-estar funcional (17).

Em 2003, Mavissakalian realizou outro estudo com o intuito de comparar o perfil de reações adversas dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (sertralina) e os antidepressivos tricíclicos (imipramina). Os resultados sugerem que as diferenças nas reações adversas entre imipramina e sertralina são transitórios e que, com exceção de taquicardia associada à imipramina, as reações adversas não sobrecarregam indevidamente os pacientes ao final de 6 meses de cada um dos tratamentos. Mais timidamente, os resultados também sugerem uma melhora mais rápida com imipramina do que com a sertralina (18).

Em 2009 foi elaborado um Guia Prático para Tratamento de Pacientes com Transtorno do Pânico desenvolvido por psiquiatras que estão em atividade clínica. O Guia recomenda o uso da imipramina no Transtorno do Pânico (19).

Em revisão realizada em 2007, publicada pela The Cochrane Collaboration, determinou a eficácia analgésica e segurança de medicamentos antidepressivos na dor neuropática. Esta revisão foi feita através da avaliação de ensaios

clínicos randomizados com antidepressivos em dor neuropática identificados em diversos bancos de dados. Nesta atualização, sessenta e um ensaios de 20 antidepressivos foram considerados elegíveis (3.293 participantes) para a inclusão (incluindo 11 estudos adicionais (778 participantes)). Os antidepressivos tricíclicos (ATC) foram considerados eficazes pelos autores. (20).

O Guia publicado pela Federação Europeia de Sociedades Neurológicas, em 2010, atualizou as evidências existentes acerca do tratamento farmacológico da dor neuropática desde 2005. Estudos foram identificados usando o Cochrane Database e o Medline. Os resultados mostraram que a eficácia dos antidepressivos tricíclicos é estabelecida em polineuropatia dolorosa, neuralgia pós-herpética e algumas condições de dor neuropática central (21).

Em 1968, foi publicado por Kardash e colaboradores o resultado de um estudo clínico com objetivo de determinar a eficácia de imipramina em enurese primária em crianças. Os participantes foram divididos em quatro grupos: Grupo 1: Placebo oito semanas (11 pacientes); Grupo 2: Placebo quatro semanas e, depois, imipramina quatro semanas (11 pacientes); Grupo 3: imipramina quatro semanas e, depois, placebo quatro semanas (11 pacientes) e; Grupo 4: imipramina oito semanas (12 pacientes). Na comparação entre o grupo tratado e não tratado, houve diferença significativa no número de episódios de enurese, onde a média do número de noites secas por semana, durante 4 semanas, foi de 4,87 no grupo não tratado e 2,71 no grupo tratado com imipramina. De 43 crianças que foram acompanhadas, 20 (46,5%) usando medicação ficaram completamente secas por um período de oito semanas e 13 (30,2%) destas foram consideradas curadas (22).

Fritz e colaboradores realizaram este estudo a fim de determinar a relação entre o nível da droga sérica e a eficácia do tratamento em crianças enuréticas tratadas com imipramina. Como resultado, eles encontraram que a secura média aumentou de 27,8% no grupo placebo para 73%, com 2,5 mg/kg de imipramina. Ficou, então, confirmada a eficácia da imipramina sobre o placebo na redução da frequência de enurese noturna em crianças. A eficácia foi moderadamente, mas significativamente relacionada com o aumento da dose (23).

Monda e Douglas realizaram, em 1995, um estudo prospectivo para avaliar as três modalidades mais comuns utilizadas no tratamento de enurese noturna: imipramina, acetato de desmopressina e sistemas de alarme de enurese. Entre 1987 e 1994, foram avaliados 345 pacientes com enurese noturna primária monossintomática. A terapia com imipramina foi iniciada com uma dose de 1 mg/kg. Se depois de 2 semanas o paciente permanecesse incontinente, aumentava-se a dosagem para 1,5 mg/kg. Neste estudo, 36% dos doentes tratados com imipramina se tornam seco enquanto sob medicação, documentando a eficácia da imipramina quando comparado ao grupo apenas de observação (controle) ($p < 0,01$) (24).

Um estudo multicêntrico, duplo cego, randomizado foi realizado com a finalidade de comparar a imipramina, a mianserina e placebo, para identificar um medicamento alternativo eficaz e elucidar a ação da imipramina em crianças com enurese. Oitenta crianças (65 meninos e 15 meninas) com idade entre 5-13 anos foram estudadas. Durante o tratamento, a imipramina foi superior ao placebo e mianserina ($p<0,001$) em alcançar noites secas e reduzir contagens de eventos de enurese. Ela levou a uma melhoria definitiva em 72% das crianças. A mianserina produz um efeito benéfico leve que não foi superior ao placebo. Houve uma melhoria significativa no número de noites secas durante o tratamento com imipramina comparado com mianserina e com placebo ($p<0,001$), mas não houve diferença significativa entre os resultados de mianserina e placebo ($p=0,92$) (25).

Nevéus e colaboradores realizaram um estudo que visava avaliar a eficácia da imipramina e da tolteridina em crianças enuréticas resistentes ao tratamento com alarme e com desmopressina. Para isto, 27 crianças enuréticas resistentes receberam ou placebo, ou tolterodina 1-2 mg ou imipramina 25-50 mg ao deitar, durante 5 semanas de maneira randomizada, duplo-cego e cruzada. O número de noites molhadas durante as últimas 2 semanas de cada período de tratamento foi comparado. Para avaliar os efeitos de medicamentos em função da bexiga, um novo gráfico de frequência-volume foi completado durante cada período. Somente a imipramina apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo ($p = 0,001$), e também foi superior ao grupo tratado com tolterodina ($p = 0,006$) (26).

As conclusões da revisão da literatura são consistentes com o uso contínuo de imipramina para o tratamento da depressão, transtorno do pânico e condições dolorosas crônicas (para adultos); e enurese noturna (pediátrico).

1. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Depression and anxiety disorders. In: Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 10th edition. Hardman JG, Limbird LE, editors. McGraw-Hill 2001. Pages 456-459.

2. Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. British Journal of Psychiatry 1999; 174:297-303.
3. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Deliyannides D, Taylor BP, Davies CA, Klein DF. Remission rates with 3 consecutive antidepressant trials: Effectiveness for depressed outpatients. J Clin Psychiatry 2005; 66:670-676.
4. Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfield MA, Rush AJ, Thase ME, Kocsis JH, et al. A double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. J Clin Psychiatry 1998; 59:598-607.
5. Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, Klein DN, Thase ME, Rush AJ, et al. Psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. J Clin Psychiatry 1998; 59:608-619.
6. Rush AJ, Koran LM, Keller MB, Markowitz JC, Harrison WM, Miceli RJ, et al. Study design and rationale for evaluating the comparative efficacy of sertraline and imipramine as acute, crossover, continuation, and maintenance phase therapies. J Clin Psychiatry 1998; 59:589-597.
7. Lepola U, Arató M, Zhu Y, Austin C. Sertraline versus imipramine treatment of comorbid panic disorder and mayor depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64:654-662.
8. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Korstein SG, Kocsis JH, Gelember AJ, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertaline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. Arch Gen Psychiatry 2002; 59:233-239.
9. Rusell JM, Koran LM, Rush J, Hirschfeld MA, Harrison W, Friedman ES, et al. Effect of concurrent anxiety on response to sertraline and imipramine in patients with chronic depression. Depression and Anxiety 2001; 13:18-27.
10. McGrath PJ, Stewart JW, Janal MN, Petkova E, Quitkin FM, Klein DF. A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression. Am J Psychiatry 2000; 157:344-350.
11. Simon GE, Heiligenstein J, Revicki D, Vonkoff M, Katon WJ, Ludman E, Grothaus L, Wagner E. Long-term outcomes of initial antidepressant drug choice in a “Real World“ randomized trial. Arch Far Med 1999; 8:319-325.
12. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 2001; 158:906-912.
13. Birkenhäger TK, van der Broek WW, Mulder PG, Brujin JA, Moleman P. Comparison of two-phase treatment with imipramine or fluvoxamine, both followed by lithium addition, in inpatients with major depressive disorder. Am J Psychiatry 2004; 161:2060-2065.
14. Van Amerongen AP, Ferrey G, Tournoux A. A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. J Affect Disord. 2002; 72(1):21-31.
15. Silverstone T. Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. Acta Psychiatr Scand. 2001;104(2):104-9.
16. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW; Cognitive-Behavioral Therapy, Imipramine, or Their Combination for Panic Disorder - A Randomized Controlled Trial; JAMA; May; 283(19); 2000; 2529-2450
17. Mavissakalian MR, Perel JM, Talbott-Green M, Sloan C; Gauging the effectiveness of extended imipramine treatment for panic disorder with agoraphobia; Biol Psychiatry; Jun; 43(11); 1998; 848-854
18. Mavissakalian MR; Imiprmaine vs. Sertraline in Panic Disorder: 24-Week Treatment Completers; Annals of Clinical Psychiatry; Vol. 25(3/4); Sept/Dec; 2003; 171-180
19. Stein MB, Goin MK, Pollack MH, et al.; Practice Guideline for the treatment of patients with panic disorder: Second edition. Am J Psychiatry; 2009; 166 (2):1
20. Saarto, T., Wiffen, P.J.; Antidepressants for neuropathic pain (Review); Cochrane Collaboration; A Cochrane Review. Cochrane Library, Iohn Wiley & Sons, Ltd; (3); 2009
21. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies; EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision; Eur J Neurol.; Sep;17(9); 2010; 1113-e88
22. Kardash S, Hillman ES, Werry J. Efficacy of imipramine in childhood enuresis: a double-blind control study with placebo. *Can Med Assoc J*. 1968 Aug 10; 99(6):263-6.
23. Fritz GK, Rockney RM, Yeung AS. Plasma levels and efficacy of imipramine treatment for enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 Jan;33(1):60-4.
24. Monda JM, Husmann DA. Primary nocturnal enuresis: a comparison among observation, imipramine, desmopressin acetate and bed-wetting alarm systems. *J Urol*. 1995 Aug;154(2 Pt 2):745-8.

25. Smellie JM, McGrigor VS, Meadow SR, Rose SJ, Douglas MF. Nocturnal enuresis: a placebo controlled trial of two antidepressant drugs. *Arch Dis Child.* 1996 Jul;75(1):62-6.
26. Nevéus T, Tullus K. Tolterodine and imipramine in refractory enuresis; a placebo-controlled crossover study. *Pediatr Nephrol*. 2008 Feb;23(2):263-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: antidepressivo tricíclico. Inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina, e com potência significativamente menor, bloqueador da recaptação de dopamina (inibidor não seletivo da recaptação de monoamina), cuja ação leva ao aumento da concentração de neurotransmissores na fenda sináptica.
Mecanismo de ação: a imipramina tem várias propriedades farmacológicas, incluindo-se as propriedades alfadrenolítica, anti-histamínica, anticolinérgica e bloqueadora do receptor serotoninérgico (5-HT). Contudo, acredita-se que a principal atividade terapêutica da imipramina seja a inibição da recaptação neuronal de noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT).
A imipramina é chamada de bloqueador "misto" da recaptação, isto é, ela inibe a recaptação da noradrenalina e da serotonina aproximadamente na mesma proporção.

Farmacocinética

Absorção

O cloridrato de imipramina é absorvido rápido e quase que completamente a partir do trato gastrintestinal atingindo concentração plasmática máxima média (C*máx*) 34-137 ng/mL após a administração de uma dose, dentro de 1,75-5 horas. A ingestão de alimentos não afeta a absorção e a biodisponibilidade. Durante sua primeira passagem pelo fígado, a imipramina, administrada por via oral é parcialmente convertida em desipramina, um metabólito que também exibe atividade antidepressiva.
Após administração oral de 50 mg, 3 vezes ao dia durante 10 dias, as concentrações plasmáticas médias de *steady-state* (estado de equilíbrio) de imipramina e de desipramina foram de 33-85 ng/mL e 43-109 ng/mL, respectivamente.

Distribuição

Ligação às proteínas plasmáticas de imipramina e desipramina são 60-96% e 73-92%, respectivamente. As concentrações de imipramina no fluido cerebroespinal e no plasma são altamente correlacionadas.
O volume aparente de distribuição para imipramina e desipramina são de 10-20 L/kg e de 10-50 L/kg, respectivamente. Tanto a imipramina como seu metabólito desipramina passam para o leite materno em concentrações análogas às encontradas no plasma.

Biotransformação

A imipramina é extensivamente metabolizada no fígado. A imipramina é primariamente N-desmetilada para formar N-desmetil imipramina (desipramina) pela CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2. A imipramina e a desipramina sofrem hidroxilação catalisada pela CYP2D6 para formar 2-hidroxi-imipramina e 2-hidroxidesipramina. CYP2D6 exibe polimorfismo genético e a exposição de imipramina é duas vezes maior em metabolizadores extensivos em relação aos metabolizadores pobres.

Eliminação

A imipramina é eliminada do organismo com meia-vida média de 19 horas.
Aproximadamente 80% do fármaco são excretados através da urina e cerca de 20% nas fezes, principalmente na forma de metabólitos inativos. As quantidades de imipramina inalterada e de seu metabólito ativo desipramina excretados através da urina são de 5% e 6%, respectivamente. Apenas pequenas quantidades são excretadas através das fezes.

Populações especiais

Efeitos da idade

Em crianças, o *clearance* (depuração) médio e a meia-vida de eliminação não difere significativamente dos controles em adultos, mas a variabilidade entre pacientes é grande.
Em função do *clearance* (depuração) metabólico reduzido, as concentrações de imipramina são maiores em pacientes idosos do que em pacientes mais jovens. A imipramina deve ser administrada com cautela em pacientes idosos.

Insuficiência renal
Em pacientes portadores de distúrbios renais graves, não ocorrem alterações na excreção renal da imipramina e de seus metabólitos não conjugados, biologicamente ativos. Entretanto, as concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) dos metabólitos conjugados, que são considerados biologicamente inativos, são elevadas. O acúmulo de metabólitos inativos pode posteriormente resultar no acúmulo do fármaco e seu metabólito ativo. Na insuficiência renal moderada e grave, recomenda-se monitorar o paciente durante o tratamento.

Insuficiência hepática
A imipramina é extensivamente metabolizada no fígado pela CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2, e o comprometimento hepático pode afetar a sua farmacocinética. Na insuficiência hepática, recomenda-se monitorar o paciente durante o tratamento.

Sensibilidade étnica
Embora o impacto da sensibilidade étnica e racial na farmacocinética da imipramina não tenha sido estudado extensivamente, o metabolismo da imipramina e seu metabólito ativo são governados por fatores genéticos que levam ao metabolismo pobre e extensivo do fármaco e seu metabólito em diferentes populações.

Estudos clínicos
Não há estudos clínicos recentes realizados com imipramina para as indicações reivindicadas.

Dados de Segurança Pré-clínicos
Testes de mutagenicidade em camundongos forneceram resultados contraditórios. Um estudo de carcinogenicidade em ratos em dieta não resultou em nenhuma evidência de um potencial carcinogênico da imipramina. Estudos experimentais, realizados com quatro espécies (camundongo, rato, coelho e macaco), levaram à conclusão de que a administração oral de imipramina não possui potencial teratogênico. Estudos com altas doses de imipramina, administradas parenteralmente, resultaram principalmente em toxicidade materna grave e efeitos embriotóxicos sendo, portanto, não conclusivos quanto a efeitos teratogênicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade conhecida a imipramina ou a qualquer outro componente da formulação ou sensibilidade cruzada a antidepressivos tricíclicos do grupo dos dibenzazepínicos.
Imipramina não pode ser administrada em combinação ou no intervalo de 14 dias antes ou após tratamento com um inibidor da MAO (veja "Interações medicamentosas"). O tratamento concomitante com inibidores reversíveis seletivos da MAO-A, como a moclobemida também é contraindicado.
O uso de imipramina é contraindicado no período agudo de recuperação de infarto agudo do miocárdio.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Risco de suicídio
O risco de suicídio é inerente à depressão grave e pode persistir até que ocorra remissão significativa. Pacientes com distúrbios depressivos, tanto adultos quanto pediátricos, podem apresentar piora da depressão e/ou comportamento

suicida ou outros sintomas psiquiátricos, se estiverem ou não sob medicação antidepressiva. Os antidepressivos aumentaram o risco de pensamento e comportamento suicidas em estudos de curta duração em crianças, adolescentes e adultos jovens, com idade inferior a 25 anos com distúrbios depressivos psiquiátricos.
Todos os pacientes em tratamento com imipramina em qualquer indicação devem ser observados com atenção quanto à piora do quadro clínico, comportamento suicida ou outros sintomas psiquiátricos (veja "Reações adversas"), especialmente durante a fase inicial do tratamento ou na troca de dosagens do medicamento.
As modificações de esquema terapêutico, incluindo a possível descontinuação do medicamento, devem ser consideradas nesses pacientes, especialmente se houver alterações graves no quadro clínico, de início repentino, ou ainda, se não fizerem parte dos sintomas apresentados pelo paciente (veja também "Descontinuação do tratamento" nesta seção – "Advertências e Precauções").
Familiares e cuidadores de pacientes adultos e pediátricos em tratamento com antidepressivos tanto nas indicações psiquiátricas quanto nas não psiquiátricas, devem estar atentos quanto à necessidade de monitorá-los nas situações de emergência decorrentes do aparecimento de outros sintomas psiquiátricos (veja "Reações adversas") ou decorrentes do comportamento suicida, e relatar tais sintomas imediatamente ao médico.
As prescrições de Imipra® devem corresponder à menor quantidade de comprimidos consistente com o bom gerenciamento dos sintomas do paciente, para que o risco de superdose seja reduzido.

Outros efeitos psiquiátricos
Muitos dos pacientes portadores de transtorno de pânico apresentam intensificação dos sintomas de ansiedade no início do tratamento com antidepressivos tricíclicos. Esse aumento paradoxal inicial na ansiedade é mais pronunciado durante os primeiros dias de tratamento e, em geral, diminui dentro de duas semanas.
Observou-se ocasionalmente a ativação de psicoses em pacientes esquizofrênicos que utilizaram antidepressivos tricíclicos.
Observaram-se também relatos de episódios hipomaníacos ou maníacos, durante a fase depressiva, em pacientes com transtorno bipolar, em tratamento com um antidepressivo tricíclico. Em tais casos, pode ser necessário reduzir-se a dose de Imipra® ou descontinuá-lo e administrar um agente antipsicótico. Após a diminuição de tais episódios, pode ser retomada, se necessário, a terapia com Imipra® em baixa dose.
Em pacientes pré-dispostos, os antidepressivos tricíclicos podem provocar psicoses farmacogênicas (delírios), particularmente à noite. Estas desaparecem dentro de poucos dias após a interrupção do tratamento.

Distúrbios cardíacos e vasculares
Imipra® deve ser administrado com especial cuidado a pacientes com distúrbios cardiovasculares, especialmente aos portadores de insuficiência cardiovascular, distúrbios de condução (ex.: bloqueio atrioventricular graus I a III) ou arritmias. Monitorização da função cardíaca e ECG são indicados em tais pacientes.
Casos isolados de prolongamento QTc e casos muito raros de taquicardia ventricular e morte súbita inexplicada têm acontecido nas doses terapêuticas de imipramina, as quais têm ocorrido primariamente junto com a superdose, mas também em poucos relatos de comedicação a qual por si só pode levar ao prolongamento do intervalo QTc (ex: tioridazina).
Antes de se iniciar o tratamento com Imipra®, é aconselhável verificar-se a pressão arterial, uma vez que pacientes com hipotensão postural ou com níveis tensionais instáveis poderão sofrer queda na pressão arterial.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Síndrome Serotoninérgica
Devido ao risco de toxicidade serotoninérgica, é aconselhável aderir às doses recomendadas e qualquer aumento de dose deve ser feito com precaução, caso outros agentes serotoninérgicos sejam coadministrados. Síndrome serotoninérgica, com sintomas como hiperpirexia, agitação, mioclonias, convulsão, *delirium* e coma pode ocorrer possivelmente quando a imipramina é administrada com medicações serotoninérgicas como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos ou lítio (veja "Interações medicamentosas").

Unidade I - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
Unidade III - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
Unidade Montes Claros – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
Unidade V - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
Unidade VI - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
Unidade VIII - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
Unidade Norte-Sul - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Convulsões
Sabe-se que os antidepressivos tricíclicos diminuem o limiar de convulsões; portanto, Imipra® deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com epilepsia e outras alterações, tais como danos cerebrais de etiologia variada, uso concomitante de neurolépticos, retirada de álcool ou fármacos com propriedades anticonvulsivas (ex.: benzodiazepínicos). A ocorrência de convulsões parece ser dose-dependente. Portanto, a dose diária total recomendada de Imipra® não deve ser excedida.
Como ocorre com outros antidepressivos tricíclicos, Imipra® somente poderá ser administrado concomitantemente com terapia eletroconvulsiva sob cuidadosa supervisão.

Efeitos anticolinérgicos
Por suas propriedades anticolinérgicas, Imipra® deve ser utilizado com cuidado em pacientes com história de pressão intraocular aumentada, glaucoma de ângulo agudo ou retenção urinária (ex: doenças da próstata).
A lacrimação reduzida e o acúmulo de secreções mucoides decorrentes das propriedades anticolinérgicas dos antidepressivos tricíclicos podem causar danos ao epitélio da córnea em pacientes que usam lentes de contato.

Populações com tratamento específico
Deve-se ter cuidado ao administrar antidepressivos tricíclicos a pacientes com doença hepática ou renal grave e com tumores da medula adrenal (ex.: feocromocitoma, neuroblastoma), nos quais tais fármacos poderão provocar crises hipertensivas.
É indicado cuidado em pacientes portadores de hipertireoidismo ou em pacientes em tratamento concomitante com agentes tireoideanos, pela possibilidade de toxicidade cardíaca.
Em pacientes com doenças hepáticas, recomenda-se monitorização periódica dos níveis das enzimas hepáticas.
Recomenda-se cuidado em pacientes com constipação crônica. Os antidepressivos tricíclicos podem causar íleo paralítico, especialmente em pacientes acamados.
Aumento nas cáries dentárias tem sido relatado durante tratamentos prolongados com antidepressivos tricíclicos. Verificações dentárias regulares são, portanto, recomendáveis durante tratamentos prolongados.

Contagem de células brancas do sangue (leucócitos)
Embora alterações na contagem de leucócitos com uso de imipramina tenham sido relatadas apenas em casos isolados , é recomendada a contagem periódica de células sanguíneas e monitorização de sintomas, tais como febre e faringoamigdalites, especialmente durante os primeiros meses da terapia e durante tratamentos prolongados.

Anestesia
Antes de anestesia local ou geral, o anestesista deve ser avisado de que o paciente está fazendo uso de Imipra® (veja "Interações medicamentosas").

Descontinuação do tratamento
A retirada abrupta da medicação deve ser evitada, pelas possíveis reações adversas. Caso seja decidido descontinuar o tratamento, as doses de imipramina devem ser gradualmente reduzidas até a retirada total, o mais rápido possível, lembrando-se que a descontinuação repentina pode ser associada a determinados sintomas (veja "Reações adversas").

Dirigir veículos e/ou operar máquinas
Pacientes sob tratamento com Imipra® devem ser alertados sobre a possível ocorrência de visão embaçada, tontura e outros sintomas do sistema nervoso e desordens psiquiátricas relacionadas (alucinações, convulsões, sonolência, confusão, desorientação, delírio, etc). Nesses casos, eles não devem dirigir, operar máquinas ou executar qualquer atividade que requeira estado de alerta. Os pacientes devem também ser alertados de que o álcool ou outras drogas depressoras do SNC podem potencializar esses efeitos (veja "Interações medicamentosas").
Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.
O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Unidade I - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
Unidade III - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
Unidade Montes Claros – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
Unidade V - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
Unidade VI - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
Unidade VIII - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
Unidade Norte-Sul - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Populações especiais

Pacientes idosos: Imipra® deve ser administrado com precaução em pacientes idosos, pois tais pacientes são particularmente suscetíveis aos efeitos adversos anticolinérgicos dos antidepressivos tricíclicos (por exemplo, delírio, íleo paralítico), neurológicos, psiquiátricos e cardiovasculares (por exemplo, hipotensão ortostática). Sua capacidade de metabolizar e eliminar fármacos pode estar reduzida, levando a um risco de elevadas concentrações plasmáticas em doses terapêuticas (veja "Farmacocinética"). Por isso, devem ser administradas doses baixas nestes doentes, preferencialmente na hora de dormir (veja "Posologia e Administração em populações especiais") e monitorização da função cardíaca e do ECG é indicada.

Insuficiência hepática: uma vez que os antidepressivos tricíclicos são metabolizados no fígado, deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência hepática e monitorização periódica da função hepática é recomendada. (veja "Posologia e Administração em populações especiais" e "Farmacocinética").
Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante o tratamento.

Insuficiência renal: Imipra® deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência renal devido à possível acumulação do fármaco. Portanto, a monitorização da função renal é recomendada (veja "Posologia" e "Farmacocinética").

Gravidez
Uma vez que existem relatos isolados sobre uma possível correlação entre o uso de antidepressivos tricíclicos e a ocorrência de efeitos adversos sobre o feto (distúrbios no desenvolvimento), o tratamento com Imipra® durante a gravidez deve ser evitado e apenas considerado se os benefícios para a mãe justificarem o potencial de risco para o feto.
Recém-nascidos cujas mães receberam antidepressivos tricíclicos até o parto apresentaram, durante as primeiras horas ou os primeiros dias, sintomas de retirada do fármaco, tais como dispneia, letargia, cólica, irritabilidade, hipotensão ou hipertensão, tremor ou espasmos. Para evitar-se a ocorrência desses sintomas, o tratamento com Imipra® deverá, se possível, ser gradualmente descontinuado pelo menos 7 semanas antes da data prevista para o parto.
Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.
Este medicamento pertence à categoria de risco C na gravidez.

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

Lactação
Como a imipramina e seu metabólito desipramina, são excretados através do leite materno em pequenas quantidades, o tratamento com Imipra® deverá ser gradualmente descontinuado ou a mãe orientada a suspender a amamentação.

Atenção: Contém lactose.
Atenção: contém 34,4 mg de lactose/comprimido revestido.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho, que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações resultando em contraindicação

Inibidores da MAO: não administrar Imipra® por, ao menos 2 semanas após a interrupção de tratamento com inibidores da MAO (há risco de sintomas graves, tais como crise hipertensiva, hiperpirexia, e aqueles consistentes com a síndrome serotoninérgica, como, por exemplo, mioclonia, agitação, crises convulsivas, delírio e coma). O mesmo se aplica quando da administração de um inibidor da MAO, após tratamento prévio com Imipra®. Em ambos os casos o

tratamento com Imipra® ou com um inibidor da MAO deverá ser inicialmente administrado em pequenas doses, sendo gradualmente aumentado e seus efeitos monitorizados (veja "Contraindicações").
Evidências sugerem que os antidepressivos tricíclicos podem ser administrados 24 horas após um inibidor reversível da MAO-A, tal como a moclobemida, mas que o intervalo de duas semanas (período de "*washout")* deve ser observado, se um inibidor da MAO-A for administrado após a utilização de um antidepressivo tricíclico.

Interações resultando em uso concomitante não recomendado

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS): ISRS como a fluoxetina, paroxetina, sertralina ou citalopram são potentes inibidores da CYP2D6. A fluvoxamina é um potente inibidor da CYP1A2 e um inibidor moderado da CYP2D6. Assim, a coadministração de ISRS e Imipra® pode resultar em exposição e acúmulo aumentados de imipramina e desipramina. Ajustes de dose de Imipra® podem ser necessários.

Agentes antiarrítmicos: agentes antiarrítmicos, tais como quinidina, que são inibidores potentes da CYP2D6 não devem ser administrados em combinação com antidepressivos tricíclicos.

Agentes serotoninérgicos: a comedicação pode levar a efeitos cumulativos no sistema serotoninérgico. A síndrome serotoninérgica pode ocorrer possivelmente quando a imipramina é administrada com comedicações como ISRSs, ISRN, antidepressivos tricíclicos ou lítio (veja "Advertências e Precauções").

Agentes anticolinérgicos: os antidepressivos tricíclicos podem potencializar os efeitos desses fármacos nos olhos, no sistema nervoso central, no intestino e na bexiga (ex.: fenotiazina, agentes antiparkinsonianos, anti-histamínicos, atropina, biperideno).

Depressores do SNC: os antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito do álcool e de outras substâncias depressoras centrais (ex.: barbitúricos, benzodiazepínicos ou anestésicos gerais).

Interações a serem consideradas

Interações que resultam em aumento do efeito de Imipra®

Antipsicóticos: a comedicação com estes pode resultar em aumento da concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos, em redução no limiar de convulsão e em crises convulsivas. A combinação com a tioridazina pode produzir arritmias cardíacas graves.

Antifúngicos orais, terbinafina: a coadministração de Imipra® com terbinafina, um potente inibidor da CYP2D6, pode resultar em acúmulo e exposição aumentados de imipramina e desipramina. Portanto, ajustes de dose de Imipra® podem ser necessários quando coadministrado com terbinafina.

Cimetidina, metilfenidato: O metilfenidato pode aumentar a concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos. A coadministração com antagonistas dos receptores H2 da histamina, cimetidina (inibidor de diversas enzimas P450, incluindo a CYP2D6 e CYP3A4), pode aumentar as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos. A posologia da imipramina deve ser reduzida quando coadministrado com cimetidina e metilfenidato.

Bloqueadores do canal de cálcio
O verapamil e o diltiazem podem aumentar a concentração plasmática de imipramina, interferindo em seu metabolismo.

Estrógenos: há evidências de que algumas vezes os estrógenos podem paradoxalmente reduzir os efeitos de imipramina e ainda, ao mesmo tempo, induzir a toxicidade de imipramina. Contraceptivos orais podem inibir o metabolismo da imipramina e aumentar sua concentração plasmática.

- **Unidade I** - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- **Unidade II** - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- **Unidade III** - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- **Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- **Unidade Montes Claros** – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
- **Unidade V** - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
- **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
- **Unidade VIII** - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
- **Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Interações que resultam na diminuição do efeito de Imipra®

Indutores de enzimas hepáticas
A administração concomitante de drogas conhecidas para reduzir as enzimas do CYP450 particularmente CYP3A4, CYP2C19 e / ou CYP1A2 pode acelerar o metabolismo e diminuir as concentrações de imipramina. Indutores de enzimas como os antiepiléticos (ex.: barbitúricos, carbamazepina, fenitoína) e nicotina podem acelerar o metabolismo e diminuir a concentração plasmática da imipramina, resultando em eficácia reduzida. Os níveis plasmáticos de fenitoína e carbamazepina podem aumentar, com os efeitos adversos correspondentes. Pode ser necessário ajustar-se a dose desses fármacos.

Interações que afetam outras drogas

Anticoagulantes: os antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito anticoagulante de fármacos cumarínicos, graças à inibição de seu metabolismo hepático. A monitorização cuidadosa da protrombina plasmática é, portanto, recomendada.

Bloqueadores adrenérgicos neuronais: imipramina pode diminuir ou anular o efeito anti-hipertensivo de guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e alfa-metildopa. Os pacientes que necessitem de comedicação para hipertensão deverão, portanto, ser tratados com anti-hipertensivos de mecanismo de ação diferente (ex.: diuréticos, vasodilatadores, betabloqueadores).

Fármacos simpatomiméticos: imipramina pode potencializar os efeitos cardiovasculares da adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina e fenilefrina (ex.: anestésicos locais).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar a embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegida da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

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: comprimido convexo, revestido, sem sulco, com logotipo e na cor marrom.

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 deve ser determinada individualmente e adaptada de acordo com a condição clínica de cada paciente. O objetivo deve ser o de atingir um efeito ótimo, mantendo-se as doses o mais baixo possível, sendo a posologia aumentada com cautela. Após a resposta ser obtida, a terapia de manutenção deve ser continuada na dose ideal para evitar recaída. A duração do tratamento de manutenção e a necessidade de tratamento adicional devem ser revistos periodicamente.
A interrupção abrupta no uso de antidepressivos, incluindo a terapia com Imipra®, deve ser evitada por causa de possíveis reações adversas devido à variedade de sintomas de abstinência e possível agravamento do estado psiquiátrico.

Adultos
• Depressão e síndromes depressivas:
Pacientes ambulatoriais: iniciar o tratamento com 25 mg, 1-3 vezes ao dia. Aumentar a posologia diária gradualmente para 150-200 mg. Essa dosagem deverá ser alcançada ao final da primeira semana de tratamento e mantida até que se

observe uma melhora clínica evidente. A dose de manutenção, que deverá ser determinada individualmente por meio da redução cautelosa da posologia, usualmente é de 50-100 mg ao dia.

Pacientes hospitalizados: iniciar o tratamento com 25 mg, 3 vezes ao dia. Aumentar a dosagem em 25 mg diários, até que seja atingida uma dose de 200 mg, e manter essa dose até que a condição do paciente apresente melhora. Em casos graves, a dose poderá ser aumentada para 100 mg, 3 vezes ao dia. Uma vez constatada uma melhora evidente, a dose de manutenção deverá ser determinada de acordo com as exigências individuais de cada paciente (geralmente 100 mg ao dia).
A dose máxima diária não deve ultrapassar 200 mg para adultos não internados e 300 mg para adultos internados.

• Pânico:
Iniciar o tratamento com 10 mg ao dia. Dependendo de como o medicamento for tolerado, aumentar a dosagem, até que seja obtida a resposta desejada. A posologia diária varia extremamente de paciente para paciente e situa-se entre 75 e 150 mg. Se necessário, a posologia poderá ser aumentada para 200 mg. É recomendável não descontinuar o tratamento antes de 6 meses. Durante esse período, a dose de manutenção deve ser reduzida lentamente.
A dose máxima diária não deve ultrapassar 200 mg.

• Condições dolorosas crônicas:
A dosagem deverá ser individualizada (25-300 mg ao dia). Em geral, uma posologia diária de 25-75 mg é suficiente.
A dose máxima diária não deve ultrapassar 300 mg

Pacientes idosos:
Os pacientes idosos geralmente apresentam uma maior resposta a Imipra® que os pacientes de faixas etárias intermediárias, portanto uma dose inicial mais baixa pode ser utilizada e a dose deve ser aumentada cautelosamente.
Iniciar o tratamento com 10 mg ao dia. Aumentar gradualmente a posologia para 30-50 mg diários (nível ideal), que deve ser atingido após cerca de 10 dias, e então mantida até o final do tratamento.
Se necessário, doses superiores às recomendadas podem ser utilizadas com precaução em pacientes idosos. (veja "Precauções e Advertências" e "Farmacocinética")
A dose máxima diária não deve ultrapassar 50 mg. Se necessário, doses superiores às recomendadas devem ser usadas com precaução em pacientes idosos.
• Enurese noturna (apenas em crianças acima de 5 anos de idade em que terapias alternativas não são consideradas apropriadas):
A dosagem diária recomendada é de 1,7 mg/kg. A dosagem diária inicial para a primeira semana em crianças com idade:
• 5-8 anos: 1 comprimido de 25 mg;
• 9-12 anos: 1-2 comprimidos de 25 mg;
• acima de 12 anos de idade: 1-3 comprimidos de 25 mg.

Doses mais elevadas podem ser administradas aos pacientes que não respondem plenamente às doses mais baixas. Os comprimidos deverão ser administrados em dose única após o jantar, mas no caso de crianças que urinam na cama no início da noite, parte da dose deverá ser antecipada (para 4 horas da tarde). Assim que a resposta desejada for atingida, o tratamento deve ser continuado (por 1-3 meses) e a posologia deve ser gradualmente reduzida para a dosagem de manutenção.
Não existem dados clínicos disponíveis para crianças abaixo de 5 anos de idade.
A dose máxima não deve exceder 30 mg para pacientes com idade entre 5-8 anos, 50 mg para pacientes com idade entre 9-12 anos e 80 mg para pacientes acima de 12 anos

Crianças e adolescentes
Adolescentes geralmente apresentam uma maior resposta a Imipra® que os pacientes de faixas etárias intermediárias, portanto a dose deve ser aumentada cautelosamente.

Insuficiência renal
Imipra® pode ser administrado com cautela a pacientes com insuficiência renal, devendo a função renal ser monitorada periodicamente. (veja “Precauções e Advertências” e “Farmacocinética”)

Insuficiência hepática
Imipra® pode ser administrado com cautela a pacientes com insuficiência hepática, devendo a função hepática ser monitorada periodicamente. (veja “Precauções e Advertências” e “Farmacocinética”)

Método de administração
O método de administração é oral; deve ser adaptado às condições individuais dos pacientes.
Imipra® pode ser administrado com ou sem alimento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Resumo do perfil de segurança
As reações adversas são geralmente suaves e transitórias, desaparecendo com a continuidade do tratamento ou com a redução da dosagem. Elas não estão sempre correlacionadas com os níveis plasmáticos do fármaco ou com a dosagem. Frequentemente, é difícil distinguir certos efeitos adversos de sintomas da depressão, tais como fadiga, distúrbios do sono, agitação, ansiedade, constipação e boca seca.
Se ocorrerem reações adversas neurológicas ou psíquicas graves, a administração de Imipra® deverá ser suspensa.
As reações adversas dos estudos clínicos e experiência pós-comercialização estão listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos do MEDDRA. As reações adversas (Tabela 1) são classificadas pela frequência, as mais frequentes em primeiro lugar, de acordo com a seguinte convenção: muito comuns (≥ 1 / 10); comuns (≥ 1 / 100, <1 / 10), incomuns (≥ 1 / 1000, <1 / 100), raras (≥ 1 / 10000, <1 / 1000), muito raras (<1 / 10000), incluindo relatos isolados e desconhecidos (experiência pós-comercialização).

Infecções infestações:	
Muito raras:	Cáries dentárias
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Muito raros:	Leucopenia, agranulocitose, eosinofila, trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raro:	Reação anafilática
Distúrbios endócrinos	
Muito raro:	Secreção hormonal antidiurética inapropriada
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Muito comum:	Aumento de peso
Comum:	Anorexia
Raros:	Aumento da glicose sanguínea, Redução da glicose sanguínea, diminuição do peso.
Distúrbios psiquiátricos	
Comuns:	Inquietação, confusão, delírio, alucinações, ansiedade, agitação, mania, hipomania, distúrbios da libido, distúrbios do sono, desorientação.
Raros:	Distúrbio psicótico
Muito raro:	Agressividade
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	Tremor
Comum:	Tontura, dor de cabeça, sonolência,

	parestesia.
Raro:	Convulsão
Muito raros:	Mioclonia, distúrbio extrapiramidal, ataxia, distúrbio de fala, eletroencefalograma anormal.
Distúrbios oculares	
Comuns:	Visão borrada, distúrbio de acomodação visual, diminuição do lacrimejamento.
Muito raro:	Midríase, glaucoma
Distúrbios do ouvido e labirinto	
Muito raro:	"*Tinnitus*"
Distúrbios cardíacos	
Muito comuns:	Taquicardia sinusal, anormalidades no eletrocardiograma (ex: alterações nas ondas ST e T).
Comuns:	Arritmias, palpitações, distúrbios de condução (ex: ampliação do complexo QRS, bloqueio de ramo, alteração PQ).
Muito raro:	Parada cardíaca, prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, "*torsades de pointes*"
Distúrbios vasculares	
Muito comuns:	Rubores, hipotensão ortostática.
Muito raro:	Púrpura, petéquias, vasoespasmo, aumento da pressão arterial.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos	
Muito raras:	Alveolite alérgica (com ou sem eosinofilia).
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comuns:	Boca seca, constipação.
Comuns:	Náusea, vômito.
Muito raros:	Íleo paralítico, estomatite, distúrbios abdominais, ulceração na língua.
Desconhecido:	Disgeusia.
Distúrbios hepáticos	
Comum:	Teste da função do fígado anormal
Muito raro:	Hepatite (com ou sem icterícia).
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Muito comum:	Hiperidrose
Comum:	Dermatite alérgica, *rash*, urticária.
Muito raros:	Prurido, reações de fotossensibilidade, alopecia, hiperpigmentação da pele.
Distúrbios renais e urinários	
Comuns:	Distúrbios da micção
Muito raro:	Retenção urinária
Distúrbios do sistema reprodutivo e glândulas mamárias	
Muito raro:	Hipertrofia do peito, galactorreia.
Distúrbios gerais e condições no sítio de administração.	
Comum:	Fadiga
Muito raros:	Astenia, edema (local ou generalização), pirexia, morte súbita.

Fratura óssea
Os estudos epidemiológicos, realizados principalmente em pacientes com 50 anos de idade, mostraram um aumento do risco de fraturas ósseas em pacientes que recebem ISRSs e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo que leva a esse risco é desconhecido.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE
Os sinais e sintomas de superdose com Imipra® são similares aos relatados com outros antidepressivos tricíclicos. As anormalidades cardíacas e os distúrbios neurológicos são as principais complicações. A ingestão acidental de qualquer quantidade do medicamento por crianças deve ser tratada como séria e potencialmente fatal.

Sinais e sintomas:
Os sintomas geralmente aparecem dentro de 4 horas após a ingestão e atingem a severidade máxima em 24 horas. Em virtude da absorção retardada (efeito anticolinérgico aumentado por superdose), da meia-vida longa e do ciclo êntero-hepático do fármaco, o paciente poderá estar em risco por até 4-6 dias.

Os seguintes sinais e sintomas poderão ser observados:

Sistema nervoso central: sonolência, entorpecimento, coma, ataxia, inquietação, agitação, reflexos alterados, rigidez muscular e movimentos coreoatetoides, convulsões, síndrome serotoninérgica.

Sistema cardiovascular: hipotensão, taquicardia, arritmia, distúrbios da condução, choque, insuficiência cardíaca e, em casos muito raros, parada cardíaca.

Outros: podem também ocorrer depressão respiratória, cianose, vômitos, febre, midríase, sudorese e oligúria ou anúria.

Casos isolados de prolongamento QT, "*torsades de pointes*" e morte têm sido relatado em casos de superdose.

Tratamento:
Não existe antídoto específico e o tratamento é essencialmente sintomático e de suporte.
Qualquer pessoa suspeita de ter recebido uma superdose de Imipra®, especialmente crianças, deve ser hospitalizada e mantida sob rigorosa supervisão por ao menos 72 horas.
Se o paciente estiver totalmente consciente, executar lavagem gástrica ou induzir o vômito o mais rápido possível. Se o paciente estiver com a consciência afetada, proteger as vias aéreas com a colocação de um tubo endotraqueal, antes de se iniciar a lavagem, e não induzir vômito. Essas medidas são recomendadas para as primeiras 12 horas, ou mais, após a superdose, já que os efeitos anticolinérgicos do fármaco podem retardar o esvaziamento gástrico. A administração de carvão ativado pode ajudar a reduzir a absorção do fármaco.
Como tem sido relatado que a fisostigmina pode causar bradicardia grave, assístole e ataques, seu uso não é recomendado em casos de superdose com Imipra®. Hemodiálise ou diálise peritonial não são efetivas graças às baixas concentrações plasmáticas de Imipra®.

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

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Registro: 1.0298.0023

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Unidade I - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
Unidade III - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
Unidade Montes Claros – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
Unidade V - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
Unidade VI - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
Unidade VIII - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
Unidade Norte-Sul - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi aprovada em 16/03/2021

R_0023_03-1



- **Unidade I** - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- **Unidade II** - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- **Unidade III** - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- **Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- **Unidade Montes Claros** – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
- **Unidade V** - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
- **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
- **Unidade VIII** - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
- **Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/05/2025	------	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	------	------	------	------	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/22, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento à RDC 770/22 e IN nº 200/22.	VP/ VPS	Comprimidos de 25 mg
16/03/2021	1021194/21-2	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	-----	-----	9. Reações Adversas	VPS	Comprimidos de 25 mg
07/08/2019	1942199/19-1	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	------	-----	------	-----	Identificação do medicamento:	VP e VPS	Comprimidos de 25 mg
11/06/2019	-------	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2009	207476/09-1	Alteração de excipiente	13/05/2019	Identificação do medicamento: Composição 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	Comprimidos de 25 mg

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/c89f7d78-b227-4c85-83eb-78ec678a64eb.pdf

31/08/2017	1849227/17-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	-----	------	-----	Identificação do medicamento: Apresentação.	VP e VPS	Comprimidos de 25 mg
25/11/2013	0987307134	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	-----	------	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão do Tofranil (Novartis), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 10/04/2013 e conforme RDC 47/09.	VP e VPS	Comprimidos de 25 mg

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente

DESTINAÇÃO GOVERNAMENTAL

☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindoia, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05.359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
☐ **Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-6720
☐ **Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP: 39.404-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
☐ **Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06.711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
☐ **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
☐ **Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37.556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
☐ **Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Chácara da Barra, Campinas/ SP - CEP: 13.090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

IMIPRA®

(cloridrato de imipramina)

Comprimidos revestidos 25mg

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Unidade I - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
Unidade III - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
Unidade Montes Claros – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
Unidade V - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
Unidade VI - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
Unidade VIII - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
Unidade Norte-Sul - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Imipra®
cloridrato de imipramina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 25 mg em embalagens com 20 ou 200 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
cloridrato de imipramina..... 25 mg
excipiente q.s.p. ..... 1 comp
(Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica, copovidona, talco, estearato de magnésio, hipromelose, etilcelulose, trietil citrato, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio e macrogol).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Adultos
Todas as formas de depressão, incluindo-se as formas endógenas, as orgânicas e as psicogênicas e a depressão associada com distúrbios de personalidade ou com alcoolismo crônico.
Transtorno do Pânico.
Condições dolorosas crônicas.

Crianças e adolescentes
Enurese noturna (apenas em pacientes acima de 5 anos de idade, para os quais terapias alternativas não são consideradas apropriadas, e somente se as causas orgânicas tiverem sido excluídas). Não existem dados clínicos disponíveis para o uso de imipramina em enurese noturna em crianças com menos de 5 anos de idade.
Em crianças e adolescentes, não há evidências clínicas suficientes de segurança e eficácia de imipramina no tratamento de todas as formas de depressão, incluindo formas endógenas, orgânicas e psicogênicas, e depressão associada com distúrbio de personalidade ou com alcoolismo crônico, pânico e condições dolorosas crônicas. Portanto, o uso de Imipra® em crianças e adolescentes (0 – 17 anos de idade) não é recomendado para essas indicações.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia da imipramina em aliviar a depressão está bem estabelecida e também tem se revelado útil em uma série de outros transtornos psiquiátricos (1). As altas taxas cumulativas de remissão sugerem que os antidepressivos são eficazes, e que os pacientes com depressão diagnosticada corretamente que recebem o tratamento adequado tem cerca de 90% de chance de alcançar um estado de remissão (3).
Estudos clínicos randomizados, duplo-cego, para tratamento da depressão maior, demonstraram a eficácia da imipramina comparável a outros antidepressivos (outros ATCs, ISRSs e outras classes de antidepressivos) em doses de pelo menos 100 mg (4-15). Quando as doses terapêuticas foram utilizadas, ATCs e os ISRSs tiveram uma taxa de resposta semelhante (cerca de 70%) e um atraso semelhante para o início de seus efeitos antidepressivos (2 ou mais semanas) (1, 18).
Em ensaios comparativos entre comprimidos de imipramina, sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipram e moclobemida, o intervalo de dose de imipramina foi de 50 a 300 mg/dia (dose média de 150-220 mg/dia), 50-200

Unidade I - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
Unidade III - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
Unidade Montes Claros – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
Unidade V - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
Unidade VI - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
Unidade VIII - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
Unidade Norte-Sul - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

mg/dia de sertralina, 20-60 mg/dia de fluoxetina, 200 mg/dia para a fluvoxamina, 50 mg/dia para a moclobemida e 50 mg/dia para milnacipram. As taxas de resposta nestes ensaios variaram de 40 a 70% e os resultados para imipramina foram semelhantes aos medicamentos comparados (4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Uma meta-análise realizada por Bollini *et al*, com trinta e três estudos, revelou que doses de antidepressivos equivalentes a 100-200 mg de imipramina mostraram uma média de melhoria de 53% na análise pela "intenção de tratar". Eles concluíram que os antidepressivos são prescritos frequentemente na prática clínica em doses equivalentes a menos de 100 mg de imipramina, e que nesta dose a taxa de melhora é apenas moderadamente menor do que no intervalo terapêutico, e que os eventos adversos ocorrem significativamente com menor frequência (2).

A eficácia dos comprimidos de imipramina na prevenção de recaídas em pacientes deprimidos responsivos a eletroconvulsoterapia (ECT), com tratamento prévio falho, foi analisada em um estudo randomizado, controlado por placebo. Houve apenas 18% de recidiva no grupo tratado em comparação com os 80% no grupo placebo, levando os autores a concluírem que estes pacientes podem se beneficiar do efeito profilático da mesma classe de medicamentos durante a terapia de manutenção após a resposta a ECT. Por último, um estudo duplo-cego controlado e outro estudo randomizado aberto abordou a questão da diferença de gênero na resposta ao tratamento com sertralina e imipramina. Homens e mulheres com depressão crônica demonstraram responsividade diferente e tolerabilidade aos ISRSs e aos antidepressivos tricíclicos. Ambos ensaios clínicos tornaram evidente que as mulheres são mais propensas a responder à sertralina (72,2% vs 52,1% com imipramina), enquanto os homens responderam similarmente à sertralina e à imipramina. Os hormônios sexuais femininos podem aumentar a resposta aos ISRSs ou inibir a resposta a antidepressivos tricíclicos. O ciclo normal de ovulação, e a liberação de estrogênio podem ter uma interação farmacodinâmica clinicamente relevante com os antidepressivos serotoninérgicos.

Em 2000, Barlow e colaboradores realizaram estudo clínico a fim de avaliar se o medicamento e as terapias psicossociais para o transtorno do pânico (TP) são, separadamente, mais eficazes do que o placebo, se um tratamento é mais eficaz do que o outro, e se a terapia cognitiva combinada (TCC) (ambos os tratamentos) é mais eficaz do que a terapia sozinha. Tanto o grupo tratado com imipramina quanto o tratado com TCC foram significativamente superiores ao placebo na fase aguda de tratamento, conforme acessado pela Escala de Gravidade de Transtorno do Pânico (EGTP) (taxas de resposta para a análise de “intenção de tratar” [ITT], 45,8%, 48,7%, e 21,7%). Após 6 meses de manutenção, imipramina e TCC foram significativamente mais eficientes do que o placebo em duas escalas – EGTP (taxas de repostas, 37,8%, 39,5%, e 13,0%, respectivamente) e Impressão Clínica Global (ICG) (37,8%, 42,1%, e 13,0%, respectivamente). Entre os que responderam ao tratamento, a imipramina produziu uma resposta de maior qualidade. A taxa de resposta aguda para o tratamento combinado foi de 60,3% para EGTP e de 64,1% para ICG. A taxa de reposta da manutenção de 6 meses foi 57,1% para a EGTP (P=0,04 vs. TCC sozinha e P=0,03 vs. imipramina sozinha) e 56,3% para a ICG (P=0,03 vs. Imipramina sozinha), mas não foi significativamente melhor do que TCC com placebo, em ambas análises. Seis meses após descontinuação do tratamento, na análise ITT, as taxas de respostas de ICG foram de 41,0% para TCC mais placebo, 31,9% para TCC sozinha, 19,7% para imipramina sozinha, 13% para placebo, e 26,3% para TCC combinado com imipramina. Com estes resultados, os autores concluíram que a combinação entre imipramina e TCC parece conferir vantagem aguda limitada, mas uma vantagem mais substancial até o fim da manutenção (16).

Em 1998, Mavissakalian avaliou a eficácia do tratamento sistemático com 2,25 mg/kg/dia de imipramina em uma amostra homogênea de pacientes com transtorno de pânico com agorafobia. No total, 53% dos pacientes tiveram uma resposta significativa e estável. Foram avaliados diversos parâmetros clínicos neste estudo e a maioria deles revelou que uma melhora substancial continuou para além da oitava semana de tratamento. O êxito do tratamento foi acompanhado de melhora significativa na sensibilidade de ansiedade, humor disfórico e bem-estar funcional (17).

Em 2003, Mavissakalian realizou outro estudo com o intuito de comparar o perfil de reações adversas dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (sertralina) e os antidepressivos tricíclicos (imipramina). Os resultados sugerem que as diferenças nas reações adversas entre imipramina e sertralina são transitórios e que, com exceção de taquicardia associada à imipramina, as reações adversas não sobrecarregam indevidamente os pacientes ao final de 6 meses de cada um dos tratamentos. Mais timidamente, os resultados também sugerem uma melhora mais rápida com imipramina do que com a sertralina (18).

Em 2009 foi elaborado um Guia Prático para Tratamento de Pacientes com Transtorno do Pânico desenvolvido por psiquiatras que estão em atividade clínica. O Guia recomenda o uso da imipramina no Transtorno do Pânico (19).

Em revisão realizada em 2007, publicada pela The Cochrane Collaboration, determinou a eficácia analgésica e segurança de medicamentos antidepressivos na dor neuropática. Esta revisão foi feita através da avaliação de ensaios

clínicos randomizados com antidepressivos em dor neuropática identificados em diversos bancos de dados. Nesta atualização, sessenta e um ensaios de 20 antidepressivos foram considerados elegíveis (3.293 participantes) para a inclusão (incluindo 11 estudos adicionais (778 participantes)). Os antidepressivos tricíclicos (ATC) foram considerados eficazes pelos autores. (20).

O Guia publicado pela Federação Europeia de Sociedades Neurológicas, em 2010, atualizou as evidências existentes acerca do tratamento farmacológico da dor neuropática desde 2005. Estudos foram identificados usando o Cochrane Database e o Medline. Os resultados mostraram que a eficácia dos antidepressivos tricíclicos é estabelecida em polineuropatia dolorosa, neuralgia pós-herpética e algumas condições de dor neuropática central (21).

Em 1968, foi publicado por Kardash e colaboradores o resultado de um estudo clínico com objetivo de determinar a eficácia de imipramina em enurese primária em crianças. Os participantes foram divididos em quatro grupos: Grupo 1: Placebo oito semanas (11 pacientes); Grupo 2: Placebo quatro semanas e, depois, imipramina quatro semanas (11 pacientes); Grupo 3: imipramina quatro semanas e, depois, placebo quatro semanas (11 pacientes) e; Grupo 4: imipramina oito semanas (12 pacientes). Na comparação entre o grupo tratado e não tratado, houve diferença significativa no número de episódios de enurese, onde a média do número de noites secas por semana, durante 4 semanas, foi de 4,87 no grupo não tratado e 2,71 no grupo tratado com imipramina. De 43 crianças que foram acompanhadas, 20 (46,5%) usando medicação ficaram completamente secas por um período de oito semanas e 13 (30,2%) destas foram consideradas curadas (22).

Fritz e colaboradores realizaram este estudo a fim de determinar a relação entre o nível da droga sérica e a eficácia do tratamento em crianças enuréticas tratadas com imipramina. Como resultado, eles encontraram que a secura média aumentou de 27,8% no grupo placebo para 73%, com 2,5 mg/kg de imipramina. Ficou, então, confirmada a eficácia da imipramina sobre o placebo na redução da frequência de enurese noturna em crianças. A eficácia foi moderadamente, mas significativamente relacionada com o aumento da dose (23).

Monda e Douglas realizaram, em 1995, um estudo prospectivo para avaliar as três modalidades mais comuns utilizadas no tratamento de enurese noturna: imipramina, acetato de desmopressina e sistemas de alarme de enurese. Entre 1987 e 1994, foram avaliados 345 pacientes com enurese noturna primária monossintomática. A terapia com imipramina foi iniciada com uma dose de 1 mg/kg. Se depois de 2 semanas o paciente permanecesse incontinente, aumentava-se a dosagem para 1,5 mg/kg. Neste estudo, 36% dos doentes tratados com imipramina se tornam seco enquanto sob medicação, documentando a eficácia da imipramina quando comparado ao grupo apenas de observação (controle) ($p < 0,01$) (24).

Um estudo multicêntrico, duplo cego, randomizado foi realizado com a finalidade de comparar a imipramina, a mianserina e placebo, para identificar um medicamento alternativo eficaz e elucidar a ação da imipramina em crianças com enurese. Oitenta crianças (65 meninos e 15 meninas) com idade entre 5-13 anos foram estudadas. Durante o tratamento, a imipramina foi superior ao placebo e mianserina ($p<0,001$) em alcançar noites secas e reduzir contagens de eventos de enurese. Ela levou a uma melhoria definitiva em 72% das crianças. A mianserina produz um efeito benéfico leve que não foi superior ao placebo. Houve uma melhoria significativa no número de noites secas durante o tratamento com imipramina comparado com mianserina e com placebo ($p<0,001$), mas não houve diferença significativa entre os resultados de mianserina e placebo ($p=0,92$) (25).

Nevéus e colaboradores realizaram um estudo que visava avaliar a eficácia da imipramina e da tolteridina em crianças enuréticas resistentes ao tratamento com alarme e com desmopressina. Para isto, 27 crianças enuréticas resistentes receberam ou placebo, ou tolterodina 1-2 mg ou imipramina 25-50 mg ao deitar, durante 5 semanas de maneira randomizada, duplo-cego e cruzada. O número de noites molhadas durante as últimas 2 semanas de cada período de tratamento foi comparado. Para avaliar os efeitos de medicamentos em função da bexiga, um novo gráfico de frequência-volume foi completado durante cada período. Somente a imipramina apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo ($p = 0,001$), e também foi superior ao grupo tratado com tolterodina ($p = 0,006$) (26).

As conclusões da revisão da literatura são consistentes com o uso contínuo de imipramina para o tratamento da depressão, transtorno do pânico e condições dolorosas crônicas (para adultos); e enurese noturna (pediátrico).

1. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Depression and anxiety disorders. In: Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 10th edition. Hardman JG, Limbird LE, editors. McGraw-Hill 2001. Pages 456-459.

2. Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. British Journal of Psychiatry 1999; 174:297-303.
3. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Deliyannides D, Taylor BP, Davies CA, Klein DF. Remission rates with 3 consecutive antidepressant trials: Effectiveness for depressed outpatients. J Clin Psychiatry 2005; 66:670-676.
4. Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfield MA, Rush AJ, Thase ME, Kocsis JH, et al. A double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. J Clin Psychiatry 1998; 59:598-607.
5. Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, Klein DN, Thase ME, Rush AJ, et al. Psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. J Clin Psychiatry 1998; 59:608-619.
6. Rush AJ, Koran LM, Keller MB, Markowitz JC, Harrison WM, Miceli RJ, et al. Study design and rationale for evaluating the comparative efficacy of sertraline and imipramine as acute, crossover, continuation, and maintenance phase therapies. J Clin Psychiatry 1998; 59:589-597.
7. Lepola U, Arató M, Zhu Y, Austin C. Sertraline versus imipramine treatment of comorbid panic disorder and mayor depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64:654-662.
8. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Korstein SG, Kocsis JH, Gelember AJ, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertaline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. Arch Gen Psychiatry 2002; 59:233-239.
9. Rusell JM, Koran LM, Rush J, Hirschfeld MA, Harrison W, Friedman ES, et al. Effect of concurrent anxiety on response to sertraline and imipramine in patients with chronic depression. Depression and Anxiety 2001; 13:18-27.
10. McGrath PJ, Stewart JW, Janal MN, Petkova E, Quitkin FM, Klein DF. A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression. Am J Psychiatry 2000; 157:344-350.
11. Simon GE, Heiligenstein J, Revicki D, Vonkoff M, Katon WJ, Ludman E, Grothaus L, Wagner E. Long-term outcomes of initial antidepressant drug choice in a “Real World“ randomized trial. Arch Far Med 1999; 8:319-325.
12. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 2001; 158:906-912.
13. Birkenhäger TK, van der Broek WW, Mulder PG, Brujin JA, Moleman P. Comparison of two-phase treatment with imipramine or fluvoxamine, both followed by lithium addition, in inpatients with major depressive disorder. Am J Psychiatry 2004; 161:2060-2065.
14. Van Amerongen AP, Ferrey G, Tournoux A. A randomised, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. J Affect Disord. 2002; 72(1):21-31.
15. Silverstone T. Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. Acta Psychiatr Scand. 2001;104(2):104-9.
16. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW; Cognitive-Behavioral Therapy, Imipramine, or Their Combination for Panic Disorder - A Randomized Controlled Trial; JAMA; May; 283(19); 2000; 2529-2450
17. Mavissakalian MR, Perel JM, Talbott-Green M, Sloan C; Gauging the effectiveness of extended imipramine treatment for panic disorder with agoraphobia; Biol Psychiatry; Jun; 43(11); 1998; 848-854
18. Mavissakalian MR; Imiprmaine vs. Sertraline in Panic Disorder: 24-Week Treatment Completers; Annals of Clinical Psychiatry; Vol. 25(3/4); Sept/Dec; 2003; 171-180
19. Stein MB, Goin MK, Pollack MH, et al.; Practice Guideline for the treatment of patients with panic disorder: Second edition. Am J Psychiatry; 2009; 166 (2):1
20. Saarto, T., Wiffen, P.J.; Antidepressants for neuropathic pain (Review); Cochrane Collaboration; A Cochrane Review. Cochrane Library, Iohn Wiley & Sons, Ltd; (3); 2009
21. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies; EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision; Eur J Neurol.; Sep;17(9); 2010; 1113-e88
22. Kardash S, Hillman ES, Werry J. Efficacy of imipramine in childhood enuresis: a double-blind control study with placebo. *Can Med Assoc J*. 1968 Aug 10; 99(6):263-6.
23. Fritz GK, Rockney RM, Yeung AS. Plasma levels and efficacy of imipramine treatment for enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 Jan;33(1):60-4.
24. Monda JM, Husmann DA. Primary nocturnal enuresis: a comparison among observation, imipramine, desmopressin acetate and bed-wetting alarm systems. *J Urol*. 1995 Aug;154(2 Pt 2):745-8.

25. Smellie JM, McGrigor VS, Meadow SR, Rose SJ, Douglas MF. Nocturnal enuresis: a placebo controlled trial of two antidepressant drugs. *Arch Dis Child.* 1996 Jul;75(1):62-6.
26. Nevéus T, Tullus K. Tolterodine and imipramine in refractory enuresis; a placebo-controlled crossover study. *Pediatr Nephrol*. 2008 Feb;23(2):263-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: antidepressivo tricíclico. Inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina, e com potência significativamente menor, bloqueador da recaptação de dopamina (inibidor não seletivo da recaptação de monoamina), cuja ação leva ao aumento da concentração de neurotransmissores na fenda sináptica.
Mecanismo de ação: a imipramina tem várias propriedades farmacológicas, incluindo-se as propriedades alfadrenolítica, anti-histamínica, anticolinérgica e bloqueadora do receptor serotoninérgico (5-HT). Contudo, acredita-se que a principal atividade terapêutica da imipramina seja a inibição da recaptação neuronal de noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT).
A imipramina é chamada de bloqueador "misto" da recaptação, isto é, ela inibe a recaptação da noradrenalina e da serotonina aproximadamente na mesma proporção.

Farmacocinética

Absorção
O cloridrato de imipramina é absorvido rápido e quase que completamente a partir do trato gastrintestinal atingindo concentração plasmática máxima média (C*máx*) 34-137 ng/mL após a administração de uma dose, dentro de 1,75-5 horas. A ingestão de alimentos não afeta a absorção e a biodisponibilidade. Durante sua primeira passagem pelo fígado, a imipramina, administrada por via oral é parcialmente convertida em desipramina, um metabólito que também exibe atividade antidepressiva.
Após administração oral de 50 mg, 3 vezes ao dia durante 10 dias, as concentrações plasmáticas médias de *steady-state* (estado de equilíbrio) de imipramina e de desipramina foram de 33-85 ng/mL e 43-109 ng/mL, respectivamente.

Distribuição
Ligação às proteínas plasmáticas de imipramina e desipramina são 60-96% e 73-92%, respectivamente. As concentrações de imipramina no fluido cerebroespinal e no plasma são altamente correlacionadas.
O volume aparente de distribuição para imipramina e desipramina são de 10-20 L/kg e de 10-50 L/kg, respectivamente. Tanto a imipramina como seu metabólito desipramina passam para o leite materno em concentrações análogas às encontradas no plasma.

Biotransformação
A imipramina é extensivamente metabolizada no fígado. A imipramina é primariamente N-desmetilada para formar N-desmetil imipramina (desipramina) pela CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2. A imipramina e a desipramina sofrem hidroxilação catalisada pela CYP2D6 para formar 2-hidroxi-imipramina e 2-hidroxidesipramina. CYP2D6 exibe polimorfismo genético e a exposição de imipramina é duas vezes maior em metabolizadores extensivos em relação aos metabolizadores pobres.

Eliminação
A imipramina é eliminada do organismo com meia-vida média de 19 horas.
Aproximadamente 80% do fármaco são excretados através da urina e cerca de 20% nas fezes, principalmente na forma de metabólitos inativos. As quantidades de imipramina inalterada e de seu metabólito ativo desipramina excretados através da urina são de 5% e 6%, respectivamente. Apenas pequenas quantidades são excretadas através das fezes.

Populações especiais

Efeitos da idade

Em crianças, o *clearance* (depuração) médio e a meia-vida de eliminação não difere significativamente dos controles em adultos, mas a variabilidade entre pacientes é grande.
Em função do *clearance* (depuração) metabólico reduzido, as concentrações de imipramina são maiores em pacientes idosos do que em pacientes mais jovens. A imipramina deve ser administrada com cautela em pacientes idosos.

Insuficiência renal
Em pacientes portadores de distúrbios renais graves, não ocorrem alterações na excreção renal da imipramina e de seus metabólitos não conjugados, biologicamente ativos. Entretanto, as concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) dos metabólitos conjugados, que são considerados biologicamente inativos, são elevadas. O acúmulo de metabólitos inativos pode posteriormente resultar no acúmulo do fármaco e seu metabólito ativo. Na insuficiência renal moderada e grave, recomenda-se monitorar o paciente durante o tratamento.

Insuficiência hepática
A imipramina é extensivamente metabolizada no fígado pela CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 e CYP1A2, e o comprometimento hepático pode afetar a sua farmacocinética. Na insuficiência hepática, recomenda-se monitorar o paciente durante o tratamento.

Sensibilidade étnica
Embora o impacto da sensibilidade étnica e racial na farmacocinética da imipramina não tenha sido estudado extensivamente, o metabolismo da imipramina e seu metabólito ativo são governados por fatores genéticos que levam ao metabolismo pobre e extensivo do fármaco e seu metabólito em diferentes populações.

Estudos clínicos
Não há estudos clínicos recentes realizados com imipramina para as indicações reivindicadas.

Dados de Segurança Pré-clínicos
Testes de mutagenicidade em camundongos forneceram resultados contraditórios. Um estudo de carcinogenicidade em ratos em dieta não resultou em nenhuma evidência de um potencial carcinogênico da imipramina. Estudos experimentais, realizados com quatro espécies (camundongo, rato, coelho e macaco), levaram à conclusão de que a administração oral de imipramina não possui potencial teratogênico. Estudos com altas doses de imipramina, administradas parenteralmente, resultaram principalmente em toxicidade materna grave e efeitos embriotóxicos sendo, portanto, não conclusivos quanto a efeitos teratogênicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade conhecida a imipramina ou a qualquer outro componente da formulação ou sensibilidade cruzada a antidepressivos tricíclicos do grupo dos dibenzazepínicos.
Imipramina não pode ser administrada em combinação ou no intervalo de 14 dias antes ou após tratamento com um inibidor da MAO (veja “Interações medicamentosas”). O tratamento concomitante com inibidores reversíveis seletivos da MAO-A, como a moclobemida também é contraindicado.
O uso de imipramina é contraindicado no período agudo de recuperação de infarto agudo do miocárdio.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Risco de suicídio
O risco de suicídio é inerente à depressão grave e pode persistir até que ocorra remissão significativa. Pacientes com distúrbios depressivos, tanto adultos quanto pediátricos, podem apresentar piora da depressão e/ou comportamento

suicida ou outros sintomas psiquiátricos, se estiverem ou não sob medicação antidepressiva. Os antidepressivos aumentaram o risco de pensamento e comportamento suicidas em estudos de curta duração em crianças, adolescentes e adultos jovens, com idade inferior a 25 anos com distúrbios depressivos psiquiátricos.
Todos os pacientes em tratamento com imipramina em qualquer indicação devem ser observados com atenção quanto à piora do quadro clínico, comportamento suicida ou outros sintomas psiquiátricos (veja "Reações adversas"), especialmente durante a fase inicial do tratamento ou na troca de dosagens do medicamento.
As modificações de esquema terapêutico, incluindo a possível descontinuação do medicamento, devem ser consideradas nesses pacientes, especialmente se houver alterações graves no quadro clínico, de início repentino, ou ainda, se não fizerem parte dos sintomas apresentados pelo paciente (veja também "Descontinuação do tratamento" nesta seção – "Advertências e Precauções").
Familiares e cuidadores de pacientes adultos e pediátricos em tratamento com antidepressivos tanto nas indicações psiquiátricas quanto nas não psiquiátricas, devem estar atentos quanto à necessidade de monitorá-los nas situações de emergência decorrentes do aparecimento de outros sintomas psiquiátricos (veja "Reações adversas") ou decorrentes do comportamento suicida, e relatar tais sintomas imediatamente ao médico.
As prescrições de Imipra® devem corresponder à menor quantidade de comprimidos consistente com o bom gerenciamento dos sintomas do paciente, para que o risco de superdose seja reduzido.

Outros efeitos psiquiátricos
Muitos dos pacientes portadores de transtorno de pânico apresentam intensificação dos sintomas de ansiedade no início do tratamento com antidepressivos tricíclicos. Esse aumento paradoxal inicial na ansiedade é mais pronunciado durante os primeiros dias de tratamento e, em geral, diminui dentro de duas semanas.
Observou-se ocasionalmente a ativação de psicoses em pacientes esquizofrênicos que utilizaram antidepressivos tricíclicos.
Observaram-se também relatos de episódios hipomaníacos ou maníacos, durante a fase depressiva, em pacientes com transtorno bipolar, em tratamento com um antidepressivo tricíclico. Em tais casos, pode ser necessário reduzir-se a dose de Imipra® ou descontinuá-lo e administrar um agente antipsicótico. Após a diminuição de tais episódios, pode ser retomada, se necessário, a terapia com Imipra® em baixa dose.
Em pacientes pré-dispostos, os antidepressivos tricíclicos podem provocar psicoses farmacogênicas (delírios), particularmente à noite. Estas desaparecem dentro de poucos dias após a interrupção do tratamento.

Distúrbios cardíacos e vasculares
Imipra® deve ser administrado com especial cuidado a pacientes com distúrbios cardiovasculares, especialmente aos portadores de insuficiência cardiovascular, distúrbios de condução (ex.: bloqueio atrioventricular graus I a III) ou arritmias. Monitorização da função cardíaca e ECG são indicados em tais pacientes.
Casos isolados de prolongamento QTc e casos muito raros de taquicardia ventricular e morte súbita inexplicada têm acontecido nas doses terapêuticas de imipramina, as quais têm ocorrido primariamente junto com a superdose, mas também em poucos relatos de comedicação a qual por si só pode levar ao prolongamento do intervalo QTc (ex: tioridazina).
Antes de se iniciar o tratamento com Imipra®, é aconselhável verificar-se a pressão arterial, uma vez que pacientes com hipotensão postural ou com níveis tensionais instáveis poderão sofrer queda na pressão arterial.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Síndrome Serotoninérgica
Devido ao risco de toxicidade serotoninérgica, é aconselhável aderir às doses recomendadas e qualquer aumento de dose deve ser feito com precaução, caso outros agentes serotoninérgicos sejam coadministrados. Síndrome serotoninérgica, com sintomas como hiperpirexia, agitação, mioclonias, convulsão, *delirium* e coma pode ocorrer possivelmente quando a imipramina é administrada com medicações serotoninérgicas como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos ou lítio (veja "Interações medicamentosas").

Unidade I - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
Unidade III - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
Unidade Montes Claros – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
Unidade V - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
Unidade VI - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
Unidade VIII - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
Unidade Norte-Sul - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Convulsões
Sabe-se que os antidepressivos tricíclicos diminuem o limiar de convulsões; portanto, Imipra® deve ser utilizado com extremo cuidado em pacientes com epilepsia e outras alterações, tais como danos cerebrais de etiologia variada, uso concomitante de neurolépticos, retirada de álcool ou fármacos com propriedades anticonvulsivas (ex.: benzodiazepínicos). A ocorrência de convulsões parece ser dose-dependente. Portanto, a dose diária total recomendada de Imipra® não deve ser excedida.
Como ocorre com outros antidepressivos tricíclicos, Imipra® somente poderá ser administrado concomitantemente com terapia eletroconvulsiva sob cuidadosa supervisão.

Efeitos anticolinérgicos
Por suas propriedades anticolinérgicas, Imipra® deve ser utilizado com cuidado em pacientes com história de pressão intraocular aumentada, glaucoma de ângulo agudo ou retenção urinária (ex: doenças da próstata).
A lacrimação reduzida e o acúmulo de secreções mucoides decorrentes das propriedades anticolinérgicas dos antidepressivos tricíclicos podem causar danos ao epitélio da córnea em pacientes que usam lentes de contato.

Populações com tratamento específico
Deve-se ter cuidado ao administrar antidepressivos tricíclicos a pacientes com doença hepática ou renal grave e com tumores da medula adrenal (ex.: feocromocitoma, neuroblastoma), nos quais tais fármacos poderão provocar crises hipertensivas.
É indicado cuidado em pacientes portadores de hipertireoidismo ou em pacientes em tratamento concomitante com agentes tireoideanos, pela possibilidade de toxicidade cardíaca.
Em pacientes com doenças hepáticas, recomenda-se monitorização periódica dos níveis das enzimas hepáticas.
Recomenda-se cuidado em pacientes com constipação crônica. Os antidepressivos tricíclicos podem causar íleo paralítico, especialmente em pacientes acamados.
Aumento nas cáries dentárias tem sido relatado durante tratamentos prolongados com antidepressivos tricíclicos. Verificações dentárias regulares são, portanto, recomendáveis durante tratamentos prolongados.

Contagem de células brancas do sangue (leucócitos)
Embora alterações na contagem de leucócitos com uso de imipramina tenham sido relatadas apenas em casos isolados , é recomendada a contagem periódica de células sanguíneas e monitorização de sintomas, tais como febre e faringoamigdalites, especialmente durante os primeiros meses da terapia e durante tratamentos prolongados.

Anestesia
Antes de anestesia local ou geral, o anestesista deve ser avisado de que o paciente está fazendo uso de Imipra® (veja "Interações medicamentosas").

Descontinuação do tratamento
A retirada abrupta da medicação deve ser evitada, pelas possíveis reações adversas. Caso seja decidido descontinuar o tratamento, as doses de imipramina devem ser gradualmente reduzidas até a retirada total, o mais rápido possível, lembrando-se que a descontinuação repentina pode ser associada a determinados sintomas (veja "Reações adversas").

Dirigir veículos e/ou operar máquinas
Pacientes sob tratamento com Imipra® devem ser alertados sobre a possível ocorrência de visão embaçada, tontura e outros sintomas do sistema nervoso e desordens psiquiátricas relacionadas (alucinações, convulsões, sonolência, confusão, desorientação, delírio, etc). Nesses casos, eles não devem dirigir, operar máquinas ou executar qualquer atividade que requeira estado de alerta. Os pacientes devem também ser alertados de que o álcool ou outras drogas depressoras do SNC podem potencializar esses efeitos (veja "Interações medicamentosas").
Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.
O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Unidade I - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
Unidade III - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
Unidade Montes Claros – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
Unidade V - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
Unidade VI - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
Unidade VIII - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
Unidade Norte-Sul - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Populações especiais

Pacientes idosos: Imipra® deve ser administrado com precaução em pacientes idosos, pois tais pacientes são particularmente suscetíveis aos efeitos adversos anticolinérgicos dos antidepressivos tricíclicos (por exemplo, delírio, íleo paralítico), neurológicos, psiquiátricos e cardiovasculares (por exemplo, hipotensão ortostática). Sua capacidade de metabolizar e eliminar fármacos pode estar reduzida, levando a um risco de elevadas concentrações plasmáticas em doses terapêuticas (veja "Farmacocinética"). Por isso, devem ser administradas doses baixas nestes doentes, preferencialmente na hora de dormir (veja "Posologia e Administração em populações especiais") e monitorização da função cardíaca e do ECG é indicada.

Insuficiência hepática: uma vez que os antidepressivos tricíclicos são metabolizados no fígado, deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência hepática e monitorização periódica da função hepática é recomendada. (veja "Posologia e Administração em populações especiais" e "Farmacocinética").
Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante o tratamento

Insuficiência renal: Imipra® deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência renal devido à possível acumulação do fármaco. Portanto, a monitorização da função renal é recomendada (veja "Posologia" e "Farmacocinética").

Gravidez
Uma vez que existem relatos isolados sobre uma possível correlação entre o uso de antidepressivos tricíclicos e a ocorrência de efeitos adversos sobre o feto (distúrbios no desenvolvimento), o tratamento com Imipra® durante a gravidez deve ser evitado e apenas considerado se os benefícios para a mãe justificarem o potencial de risco para o feto.
Recém-nascidos cujas mães receberam antidepressivos tricíclicos até o parto apresentaram, durante as primeiras horas ou os primeiros dias, sintomas de retirada do fármaco, tais como dispneia, letargia, cólica, irritabilidade, hipotensão ou hipertensão, tremor ou espasmos. Para evitar-se a ocorrência desses sintomas, o tratamento com Imipra® deverá, se possível, ser gradualmente descontinuado pelo menos 7 semanas antes da data prevista para o parto.
Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.
Este medicamento pertence à categoria de risco C na gravidez.

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

Lactação
Como a imipramina e seu metabólito desipramina, são excretados através do leite materno em pequenas quantidades, o tratamento com Imipra® deverá ser gradualmente descontinuado ou a mãe orientada a suspender a amamentação.

Atenção: Contém lactose.
Atenção: contém 34,4 mg de lactose/comprimido revestido.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho, que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações resultando em contraindicação

Inibidores da MAO: não administrar Imipra® por, ao menos 2 semanas após a interrupção de tratamento com inibidores da MAO (há risco de sintomas graves, tais como crise hipertensiva, hiperpirexia, e aqueles consistentes com a síndrome serotoninérgica, como, por exemplo, mioclonia, agitação, crises convulsivas, delírio e coma). O mesmo se aplica quando da administração de um inibidor da MAO, após tratamento prévio com Imipra®. Em ambos os casos o

tratamento com Imipra® ou com um inibidor da MAO deverá ser inicialmente administrado em pequenas doses, sendo gradualmente aumentado e seus efeitos monitorizados (veja "Contraindicações").
Evidências sugerem que os antidepressivos tricíclicos podem ser administrados 24 horas após um inibidor reversível da MAO-A, tal como a moclobemida, mas que o intervalo de duas semanas (período de "*washout")* deve ser observado, se um inibidor da MAO-A for administrado após a utilização de um antidepressivo tricíclico.

Interações resultando em uso concomitante não recomendado

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS): ISRS como a fluoxetina, paroxetina, sertralina ou citalopram são potentes inibidores da CYP2D6. A fluvoxamina é um potente inibidor da CYP1A2 e um inibidor moderado da CYP2D6. Assim, a coadministração de ISRS e Imipra® pode resultar em exposição e acúmulo aumentados de imipramina e desipramina. Ajustes de dose de Imipra® podem ser necessários.

Agentes antiarrítmicos: agentes antiarrítmicos, tais como quinidina, que são inibidores potentes da CYP2D6 não devem ser administrados em combinação com antidepressivos tricíclicos.

Agentes serotoninérgicos: a comedicação pode levar a efeitos cumulativos no sistema serotoninérgico. A síndrome serotoninérgica pode ocorrer possivelmente quando a imipramina é administrada com comedicações como ISRSs, ISRN, antidepressivos tricíclicos ou lítio (veja "Advertências e Precauções").

Agentes anticolinérgicos: os antidepressivos tricíclicos podem potencializar os efeitos desses fármacos nos olhos, no sistema nervoso central, no intestino e na bexiga (ex.: fenotiazina, agentes antiparkinsonianos, anti-histamínicos, atropina, biperideno).

Depressores do SNC: os antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito do álcool e de outras substâncias depressoras centrais (ex.: barbitúricos, benzodiazepínicos ou anestésicos gerais).

Interações a serem consideradas

Interações que resultam em aumento do efeito de Imipra®

Antipsicóticos: a comedicação com estes pode resultar em aumento da concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos, em redução no limiar de convulsão e em crises convulsivas. A combinação com a tioridazina pode produzir arritmias cardíacas graves.

Antifúngicos orais, terbinafina: a coadministração de Imipra® com terbinafina, um potente inibidor da CYP2D6, pode resultar em acúmulo e exposição aumentados de imipramina e desipramina. Portanto, ajustes de dose de Imipra® podem ser necessários quando coadministrado com terbinafina.

Cimetidina, metilfenidato: O metilfenidato pode aumentar a concentração plasmática dos antidepressivos tricíclicos. A coadministração com antagonistas dos receptores H2 da histamina, cimetidina (inibidor de diversas enzimas P450, incluindo a CYP2D6 e CYP3A4), pode aumentar as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos. A posologia da imipramina deve ser reduzida quando coadministrado com cimetidina e metilfenidato.

Bloqueadores do canal de cálcio
O verapamil e o diltiazem podem aumentar a concentração plasmática de imipramina, interferindo em seu metabolismo.

Estrógenos: há evidências de que algumas vezes os estrógenos podem paradoxalmente reduzir os efeitos de imipramina e ainda, ao mesmo tempo, induzir a toxicidade de imipramina. Contraceptivos orais podem inibir o metabolismo da imipramina e aumentar sua concentração plasmática.

Interações que resultam na diminuição do efeito de Imipra®

- **Unidade I** - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- **Unidade II** - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- **Unidade III** - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- **Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- **Unidade Montes Claros** – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
- **Unidade V** - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
- **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
- **Unidade VIII** - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
- **Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Indutores de enzimas hepáticas
A administração concomitante de drogas conhecidas para reduzir as enzimas do CYP450 particularmente CYP3A4, CYP2C19 e / ou CYP1A2 pode acelerar o metabolismo e diminuir as concentrações de imipramina. Indutores de enzimas como os antiepiléticos (ex.: barbitúricos, carbamazepina, fenitoína) e nicotina podem acelerar o metabolismo e diminuir a concentração plasmática da imipramina, resultando em eficácia reduzida. Os níveis plasmáticos de fenitoína e carbamazepina podem aumentar, com os efeitos adversos correspondentes. Pode ser necessário ajustar-se a dose desses fármacos.

Interações que afetam outras drogas

Anticoagulantes: os antidepressivos tricíclicos podem potencializar o efeito anticoagulante de fármacos cumarínicos, graças à inibição de seu metabolismo hepático. A monitorização cuidadosa da protrombina plasmática é, portanto, recomendada.

Bloqueadores adrenérgicos neuronais: imipramina pode diminuir ou anular o efeito anti-hipertensivo de guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e alfa-metildopa. Os pacientes que necessitem de comedicação para hipertensão deverão, portanto, ser tratados com anti-hipertensivos de mecanismo de ação diferente (ex.: diuréticos, vasodilatadores, betabloqueadores).

Fármacos simpatomiméticos: imipramina pode potencializar os efeitos cardiovasculares da adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina e fenilefrina (ex.: anestésicos locais).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar a embalagem fechada, em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegida da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

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: comprimido convexo, revestido, sem sulco, com logotipo e na cor marrom.

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 deve ser determinada individualmente e adaptada de acordo com a condição clínica de cada paciente. O objetivo deve ser o de atingir um efeito ótimo, mantendo-se as doses o mais baixo possível, sendo a posologia aumentada com cautela. Após a resposta ser obtida, a terapia de manutenção deve ser continuada na dose ideal para evitar recaída. A duração do tratamento de manutenção e a necessidade de tratamento adicional devem ser revistos periodicamente.
A interrupção abrupta no uso de antidepressivos, incluindo a terapia com Imipra®, deve ser evitada por causa de possíveis reações adversas devido à variedade de sintomas de abstinência e possível agravamento do estado psiquiátrico.

Adultos
• Depressão e síndromes depressivas:
Pacientes ambulatoriais: iniciar o tratamento com 25 mg, 1-3 vezes ao dia. Aumentar a posologia diária gradualmente para 150-200 mg. Essa dosagem deverá ser alcançada ao final da primeira semana de tratamento e mantida até que se observe uma melhora clínica evidente. A dose de manutenção, que deverá ser determinada individualmente por meio da redução cautelosa da posologia, usualmente é de 50-100 mg ao dia.

- **Unidade I** - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- **Unidade II** - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- **Unidade III** - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- **Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- **Unidade Montes Claros** – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
- **Unidade V** - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
- **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
- **Unidade VIII** - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
- **Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Pacientes hospitalizados: iniciar o tratamento com 25 mg, 3 vezes ao dia. Aumentar a dosagem em 25 mg diários, até que seja atingida uma dose de 200 mg, e manter essa dose até que a condição do paciente apresente melhora. Em casos graves, a dose poderá ser aumentada para 100 mg, 3 vezes ao dia. Uma vez constatada uma melhora evidente, a dose de manutenção deverá ser determinada de acordo com as exigências individuais de cada paciente (geralmente 100 mg ao dia).
A dose máxima diária não deve ultrapassar 200 mg para adultos não internados e 300 mg para adultos internados.

• Pânico:
Iniciar o tratamento com 10 mg ao dia. Dependendo de como o medicamento for tolerado, aumentar a dosagem, até que seja obtida a resposta desejada. A posologia diária varia extremamente de paciente para paciente e situa-se entre 75 e 150 mg. Se necessário, a posologia poderá ser aumentada para 200 mg. É recomendável não descontinuar o tratamento antes de 6 meses. Durante esse período, a dose de manutenção deve ser reduzida lentamente.
A dose máxima diária não deve ultrapassar 200 mg.

• Condições dolorosas crônicas:
A dosagem deverá ser individualizada (25-300 mg ao dia). Em geral, uma posologia diária de 25-75 mg é suficiente.
A dose máxima diária não deve ultrapassar 300 mg

Pacientes idosos:
Os pacientes idosos geralmente apresentam uma maior resposta a Imipra® que os pacientes de faixas etárias intermediárias, portanto uma dose inicial mais baixa pode ser utilizada e a dose deve ser aumentada cautelosamente.
Iniciar o tratamento com 10 mg ao dia. Aumentar gradualmente a posologia para 30-50 mg diários (nível ideal), que deve ser atingido após cerca de 10 dias, e então mantida até o final do tratamento.
Se necessário, doses superiores às recomendadas podem ser utilizadas com precaução em pacientes idosos. (veja "Precauções e Advertências" e "Farmacocinética")
A dose máxima diária não deve ultrapassar 50 mg. Se necessário, doses superiores às recomendadas devem ser usadas com precaução em pacientes idosos.
• Enurese noturna (apenas em crianças acima de 5 anos de idade em que terapias alternativas não são consideradas apropriadas):
A dosagem diária recomendada é de 1,7 mg/kg. A dosagem diária inicial para a primeira semana em crianças com idade:
• 5-8 anos: 1 comprimido de 25 mg;
• 9-12 anos: 1-2 comprimidos de 25 mg;
• acima de 12 anos de idade: 1-3 comprimidos de 25 mg.

Doses mais elevadas podem ser administradas aos pacientes que não respondem plenamente às doses mais baixas. Os comprimidos deverão ser administrados em dose única após o jantar, mas no caso de crianças que urinam na cama no início da noite, parte da dose deverá ser antecipada (para 4 horas da tarde). Assim que a resposta desejada for atingida, o tratamento deve ser continuado (por 1-3 meses) e a posologia deve ser gradualmente reduzida para a dosagem de manutenção.
Não existem dados clínicos disponíveis para crianças abaixo de 5 anos de idade.
A dose máxima não deve exceder 30 mg para pacientes com idade entre 5-8 anos, 50 mg para pacientes com idade entre 9-12 anos e 80 mg para pacientes acima de 12 anos

Crianças e adolescentes
Adolescentes geralmente apresentam uma maior resposta a Imipra® que os pacientes de faixas etárias intermediárias, portanto a dose deve ser aumentada cautelosamente.

Insuficiência renal
Imipra® pode ser administrado com cautela a pacientes com insuficiência renal, devendo a função renal ser monitorada periodicamente. (veja "Precauções e Advertências" e "Farmacocinética")

Insuficiência hepática
Imipra® pode ser administrado com cautela a pacientes com insuficiência hepática, devendo a função hepática ser monitorada periodicamente. (veja “Precauções e Advertências” e “Farmacocinética”)

Método de administração
O método de administração é oral; deve ser adaptado às condições individuais dos pacientes.
Imipra® pode ser administrado com ou sem alimento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas são geralmente suaves e transitórias, desaparecendo com a continuidade do tratamento ou com a redução da dosagem. Elas não estão sempre correlacionadas com os níveis plasmáticos do fármaco ou com a dosagem. Frequentemente, é difícil distinguir certos efeitos adversos de sintomas da depressão, tais como fadiga, distúrbios do sono, agitação, ansiedade, constipação e boca seca.
Se ocorrerem reações adversas neurológicas ou psíquicas graves, a administração de Imipra® deverá ser suspensa.
As reações adversas dos estudos clínicos e experiência pós-comercialização estão listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos do MEDDRA. As reações adversas (Tabela 1) são classificadas pela frequência, as mais frequentes em primeiro lugar, de acordo com a seguinte convenção: muito comuns (≥ 1 / 10); comuns (≥ 1 / 100, <1 / 10), incomuns (≥ 1 / 1000, <1 / 100), raras (≥ 1 / 10000, <1 / 1000), muito raras (<1 / 10000), incluindo relatos isolados e desconhecidos (experiência pós-comercialização).

Infecções infestações:	
Muito raras:	Cáries dentárias
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Muito raros:	Leucopenia, agranulocitose, eosinofila, trombocitopenia.
Distúrbios do sistema imunológico	
Muito raro:	Reação anafilática
Distúrbios endócrinos	
Muito raro:	Secreção hormonal antidiurética inapropriada
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Muito comum:	Aumento de peso
Comum:	Anorexia
Raros:	Aumento da glicose sanguínea, Redução da glicose sanguínea, diminuição do peso.
Distúrbios psiquiátricos	
Comuns:	Inquietação, confusão, delírio, alucinações, ansiedade, agitação, mania, hipomania, distúrbios da libido, distúrbios do sono, desorientação.
Raros:	Distúrbio psicótico
Muito raro:	Agressividade
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	Tremor
Comum:	Tontura, dor de cabeça, sonolência, parestesia.
Raro:	Convulsão
Muito raros:	Mioclonia, distúrbio extrapiramidal, ataxia,

	distúrbio de fala, eletroencefalograma anormal.
Distúrbios oculares	
Comuns:	Visão borrada, distúrbio de acomodação visual, diminuição do lacrimejamento.
Muito raro:	Midríase, glaucoma
Distúrbios do ouvido e labirinto	
Muito raro:	"*Tinnitus*"
Distúrbios cardíacos	
Muito comuns:	Taquicardia sinusal, anormalidades no eletrocardiograma (ex: alterações nas ondas ST e T).
Comuns:	Arritmias, palpitações, distúrbios de condução (ex: ampliação do complexo QRS, bloqueio de ramo, alteração PQ).
Muito raro:	Parada cardíaca, prolongamento do intervalo QT, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, "*torsades de pointes*"
Distúrbios vasculares	
Muito comuns:	Rubores, hipotensão ortostática.
Muito raro:	Púrpura, petéquias, vasoespasmo, aumento da pressão arterial.
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos	
Muito raras:	Alveolite alérgica (com ou sem eosinofilia).
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comuns:	Boca seca, constipação.
Comuns:	Náusea, vômito.
Muito raros:	Íleo paralítico, estomatite, distúrbios abdominais, ulceração na língua.
Desconhecido:	Disgeusia.
Distúrbios hepáticos	
Comum:	Teste da função do fígado anormal
Muito raro:	Hepatite (com ou sem icterícia).
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Muito comum:	Hiperidrose
Comum:	Dermatite alérgica, *rash*, urticária.
Muito raros:	Prurido, reações de fotossensibilidade, alopecia, hiperpigmentação da pele.
Distúrbios renais e urinários	
Comuns:	Distúrbios da micção
Muito raro:	Retenção urinária
Distúrbios do sistema reprodutivo e glândulas mamárias	
Muito raro:	Hipertrofia do peito, galactorreia.
Distúrbios gerais e condições no sítio de administração.	
Comum:	Fadiga
Muito raros:	Astenia, edema (local ou generalização), pirexia, morte súbita.

Fratura óssea
Os estudos epidemiológicos, realizados principalmente em pacientes com 50 anos de idade, mostraram um aumento do risco de fraturas ósseas em pacientes que recebem ISRSs e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo que leva a esse risco é desconhecido.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE
Os sinais e sintomas de superdose com Imipra® são similares aos relatados com outros antidepressivos tricíclicos. As anormalidades cardíacas e os distúrbios neurológicos são as principais complicações. A ingestão acidental de qualquer quantidade do medicamento por crianças deve ser tratada como séria e potencialmente fatal.

Sinais e sintomas:
Os sintomas geralmente aparecem dentro de 4 horas após a ingestão e atingem a severidade máxima em 24 horas. Em virtude da absorção retardada (efeito anticolinérgico aumentado por superdose), da meia-vida longa e do ciclo êntero-hepático do fármaco, o paciente poderá estar em risco por até 4-6 dias.

Os seguintes sinais e sintomas poderão ser observados:

Sistema nervoso central: sonolência, entorpecimento, coma, ataxia, inquietação, agitação, reflexos alterados, rigidez muscular e movimentos coreoatetoides, convulsões, síndrome serotoninérgica.

Sistema cardiovascular: hipotensão, taquicardia, arritmia, distúrbios da condução, choque, insuficiência cardíaca e, em casos muito raros, parada cardíaca.

Outros: podem também ocorrer depressão respiratória, cianose, vômitos, febre, midríase, sudorese e oligúria ou anúria.

Casos isolados de prolongamento QT, "*torsades de pointes*" e morte têm sido relatado em casos de superdose.

Tratamento:
Não existe antídoto específico e o tratamento é essencialmente sintomático e de suporte.
Qualquer pessoa suspeita de ter recebido uma superdose de Imipra®, especialmente crianças, deve ser hospitalizada e mantida sob rigorosa supervisão por ao menos 72 horas.
Se o paciente estiver totalmente consciente, executar lavagem gástrica ou induzir o vômito o mais rápido possível. Se o paciente estiver com a consciência afetada, proteger as vias aéreas com a colocação de um tubo endotraqueal, antes de se iniciar a lavagem, e não induzir vômito. Essas medidas são recomendadas para as primeiras 12 horas, ou mais, após a superdose, já que os efeitos anticolinérgicos do fármaco podem retardar o esvaziamento gástrico. A administração de carvão ativado pode ajudar a reduzir a absorção do fármaco.
Como tem sido relatado que a fisostigmina pode causar bradicardia grave, assístole e ataques, seu uso não é recomendado em casos de superdose com Imipra®. Hemodiálise ou diálise peritonial não são efetivas graças às baixas concentrações plasmáticas de Imipra®.

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

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Registro: 1.0298.0023

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Unidade I - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
Unidade III - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
Unidade IV - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
Unidade Montes Claros – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
Unidade V - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
Unidade VI - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
Unidade VIII - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
Unidade Norte-Sul - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

USO SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.
Venda proibida ao comércio.

Esta bula foi aprovada em 16/03/2021

R_0023_03-1



- **Unidade I** - Rod. Clodoaldo Paiva, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13973-902 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- **Unidade II** - Av. Paoletti, 363 - Santa Cruz/ Bela Vista - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- **Unidade III** - Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- **Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- **Unidade Montes Claros** – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 394040-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
- **Unidade V** - Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
- **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
- **Unidade VIII** - Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
- **Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Cambuí, Campinas/ SP - CEP: 13090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/05/2025	------	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	------	------	------	------	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/22, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento à RDC 770/22 e IN nº 200/22.	VP/ VPS	Comprimidos de 25 mg
16/03/2021	1021194/21-2	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	-----	-----	9. Reações Adversas	VPS	Comprimidos de 25 mg
07/08/2019	1942199/19-1	10756 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	------	-----	------	-----	Identificação do medicamento:	VP e VPS	Comprimidos de 25 mg
11/06/2019	-------	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/03/2009	207476/09-1	Alteração de excipiente	13/05/2019	Identificação do medicamento: Composição 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	Comprimidos de 25 mg

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/c89f7d78-b227-4c85-83eb-78ec678a64eb.pdf

31/08/2017	1849227/17-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	-----	------	-----	Identificação do medicamento: Apresentação.	VP e VPS	Comprimidos de 25 mg
25/11/2013	0987307134	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	-----	------	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão do Tofranil (Novartis), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 10/04/2013 e conforme RDC 47/09.	VP e VPS	Comprimidos de 25 mg

brometo de ipratrópio monoidratado

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução para inalação

0,25 mg/mL

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/bf2990b3-1a67-43e5-a4a4-66fcdf256a93.pdf

brometo de ipratrópio monoidratado
Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
brometo de ipratrópio monoidratado

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução para inalação

APRESENTAÇÃO:
0,25 mg/mL - Cartucho com 01 frasco plástico opaco gotejador de 20 mL
0,25 mg/mL - Caixa contendo 200 frascos plásticos opaco gotejadores de 20 mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO - USO INALATÓRIO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL (20 gotas) de solução para inalação contém:
brometo de ipratrópio monoidratado.....0,25 mg*
Excipiente q.s.p .....1 mL
(edetato dissódico, cloreto de benzalcônico, cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água purificada)
*correspondente a 0,20 mg de ipratrópio. Cada gota contém 0,0125 mg de brometo de ipratrópio monoidratado.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O brometo de ipratrópio monoidratado solução para nebulização é indicado como broncodilatador para o tratamento de manutenção do broncoespasmo associado à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que inclui bronquite crônica e enfisema.
O brometo de ipratrópio monoidratado solução para nebulização também é indicado em combinação com medicação beta-2-agonista no tratamento do broncoespasmo agudo associado à asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em estudos controlados de 85-90 dias em pacientes com broncoespasmo associado à doença pulmonar obstrutiva crônica (bronquite crônica e enfisema pulmonar), observou-se uma significante melhora na função pulmonar dentro de 15 minutos, alcançando o pico em 1 a 2 horas e persistindo por até 4-6 horas. O efeito broncodilatador de brometo de ipratróprio solução para nebulização no tratamento do broncoespasmo agudo associado à asma foi demonstrado em estudos realizados em adultos e crianças acima de 6 anos de idade. Na maioria destes estudos, brometo de ipratróprio solução para nebulização foi administrado em combinação com um beta-agonista inalatório.

1. Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. New England Journal of Medicine 1984; 311:421-425
2. Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, Britt EJ, Cugell DW, Cummiskey JM, Delorenzo L, Gilman MJ, Gross GN, Gross NJ, Kotch A, Lakshminarayan S, Maguiere G, Miller M, Plummer A, Renzetti A, Sackner MA, Skorodin MS, Wanner A, Watanabe S. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. A 90-day multi-center study. Am J Med 1986;81(Suppl 5A):81-90.
3. Storms WW, Bodman SF, Nathan RA, Busse WW, Bush RK, Falliers CJ, O'Hollaren JD, Weg JG. Use of ipratropium bromide in asthma. Results of a multi-clinic study. Am J Med 1986;81(Suppl 5A):61-66.
4. Summers Q. Tarala RA. Nebulized ipratropium in the treatment of acute asthma. Chest 1990;97(2):425-429.
5. Roeseler J, Reynaert MS. A comparison of fenoterol and fenoterol - ipratropium nebulisation treatment in acute asthma. A short report. Acta Ther 1987;13:571-578.
6. Watson WTA, Becker AB, Simons FER. Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma. J Allergy Clin Immunol 1988;82(6):1012-1018.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Farmacodinâmica
O brometo de ipratróprio solução para nebulização tem como princípio ativo o brometo de ipratrópio monoidratado, que é um composto de amônio quaternário com propriedades anticolinérgicas (parassimpaticolíticas). Em estudos pré-clínicos, parece inibir os reflexos mediados pelo vago por antagonismo do receptor da acetilcolina, o neurotransmissor liberado pelo nervo vago. Agentes anticolinérgicos previnem o aumento da concentração intracelular de cálcio provocado pela interação da acetilcolina como receptor muscarínico no músculo liso dos brônquios.
A liberação de cálcio é mediada pelo sistema de segundo mensageiro que consiste em IP_3 (inositol trifosfato) e DAG (diacilglicerol).
A broncodilatação observada após a inalação de brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização é devido primariamente à sua ação local e específica no pulmão, não apresentando natureza sistêmica.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/bf2990b3-1a67-43e5-a4a4-66fcdf256a93.pdf Página 1729 de 7280

Evidências pré-clínicas e clínicas não sugerem qualquer efeito prejudicial de brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização sobre a ação secretora da mucosa brônquica, na depuração mucociliar ou troca gasosa.

Farmacocinética

Absorção
O efeito terapêutico de brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização é produzido por ação local nas vias aéreas. A broncodilatação e a farmacocinética sistêmica não correm em paralelo. O efeito inicia-se dentro de poucos minutos após a inalação. Em pacientes asmáticos, cerca de 50% do efeito broncodilatador do brometo de ipratrópio monoidratado surge em torno de 3 minutos e 80% de seu efeito em até 30 minutos após sua inalação.
Após inalação, 10 a 30% da dose deposita-se nos pulmões, dependendo da formulação e da técnica de inalação. A maior parte da dose é deglutida e passa para o trato gastrintestinal.
A porção da dose depositada nos pulmões atinge rapidamente a circulação (dentro de minutos). A excreção renal cumulativa (0-24 horas), do composto inalterado é de aproximadamente 46% de uma dose administrada por via endovenosa, abaixo de 1% de uma dose oral e cerca de 3-13% de uma dose inalada. Baseado nestes dados, a biodisponibilidade sistêmica da dose oral e da dose inalada de brometo de ipratrópio monoidratado é estimada em 2% e entre 7-28%, respectivamente.
Levando isso em consideração, a ingestão de parte da dose de brometo de ipratrópio monoidratado não contribui de forma relevante para a exposição sistêmica.

Distribuição
Os parâmetros farmacocinéticos que descrevem a distribuição de ipratrópio foram calculados a partir das concentrações plasmáticas após administração IV. É observado um rápido declínio bifásico das concentrações plasmáticas. O volume de distribuição aparente no estado estacionário (Vdss) é de aproximadamente 176 L (≈ 2,4 L/kg). Menos de 20% da droga liga-se às proteínas plasmáticas. Dados não clínicos indicam que o ipratrópio, uma amina quaternária, não atravessa a barreira placentária ou hematoencefálica.

Biotransformação
Após administração endovenosa, cerca de 60% da dose é metabolizada, provavelmente em sua maioria, por oxidação hepática.
Os metabolitos conhecidos que são formados por hidrólise, desidratação ou eliminação do grupo hidroximetil na porção de ácido trópico, mostram muito pouca ou nenhuma afinidade para o receptor muscarínico e podem ser considerados como ineficazes.

Eliminação
A meia-vida da fase terminal de eliminação é de aproximadamente 1,6 horas.
A depuração total do ipratrópio é de 2,3 L/min e a depuração renal de 0,9 L/min.
Em um estudo sobre balanço da excreção, a excreção renal cumulativa (6 dias) do fármaco radioativo (incluindo sua forma inalterada e seus metabólitos) representou 72,1% após a administração endovenosa, 9,3% após a administração oral e 3,2% após a inalação. A radioatividade total excretada pelas fezes foi de 6,3% após administração endovenosa, 88,5% após uso oral e 69,4% após a inalação. Em relação à excreção do composto radioativo após a administração endovenosa, ela ocorre principalmente através dos rins. A meia-vida de eliminação do fármaco-radioativo (a substância ativa e metabólitos) é de 3,6 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O brometo de ipratrópio monoidratado é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à atropina ou aos seus derivados (tais como o brometo de ipratrópio) e/ou a qualquer dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Hipersensibilidade
Podem ocorrer reações de hipersensibilidade imediata após administração de brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização, como demonstrado por casos raros de urticária, edema angioneurótico, rash, broncoespasmo, edema orofaríngeo e anafilaxia.

Broncoespasmo paradoxal
Tal como acontece com outros medicamentos inalatórios, brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização pode levar a broncoespasmo paradoxal que pode ser fatal. Se ocorrer broncoespasmo paradoxal, brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização deve ser descontinuado imediatamente e substituído por uma terapia alternativa.

Complicações oculares
O brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização deve ser usado com cautela em pacientes com predisposição a glaucoma de ângulo fechado.
Embora raros, já foram relatados casos isolados de complicações oculares (como midríase, aumento da pressão intraocular, glaucoma de ângulo fechado e dor ocular) quando o conteúdo de aerossóis contendo brometo de ipratrópio monoidratado, combinado ou não com beta-2-agonistas, atingiu inadvertidamente os olhos.
Desconforto ou dor ocular, visão turva, visão de imagens coloridas ou halos em associação com olhos avermelhados decorrentes de congestão conjuntiva e edema de córnea podem ser sinais de glaucoma de ângulo fechado. Desenvolvendo-se qualquer desses sintomas, deve-se procurar um especialista imediatamente.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/bf2990b3-1a67-43e5-a4a4-66fcdf256a93.pdf Página 1730 de 7280

Os pacientes devem ser orientados quanto à correta administração deste medicamento.
Deve-se tomar cuidado para que o medicamento não entre em contato com os olhos. Recomenda-se que a solução nebulizada seja administrada através de um bocal. Se este não estiver disponível e for utilizada uma máscara para nebulização, esta deve ajustar-se perfeitamente. Pacientes com predisposição à glaucoma devem ser alertados especificamente a proteger os olhos.

Efeitos renais e urinários
Brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização deve ser usado com cautela em pacientes com patologia obstrutiva do trato urinário inferior pré-existente (como obstrução do colo da bexiga ou hiperplasia da próstata).

Distúrbios da motilidade gastrintestinal
Pacientes com fibrose cística podem estar mais sujeitos a distúrbios na motilidade gastrintestinal.

Efeitos locais
O brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização contém cloreto de benzalcônio como conservante e edetato dissódico como estabilizante. Quando inalados, estes componentes podem causar broncoespasmo em pacientes sensíveis com hiper-reatividade das vias aéreas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. No entanto, os pacientes devem ser advertidos de que durante o tratamento com brometo de ipratróprio monoidrtadado solução para nebulização podem ocorrer efeitos indesejáveis tais como tonturas, distúrbio de acomodação visual, midríase e visão turva. Portanto, deve-se recomendar cautela ao dirigir automóveis ou operar máquinas.

Gravidez, Lactação e Fertilidade
Gravidez
A segurança do uso de brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização durante a gravidez não está estabelecida. Os benefícios com o uso de brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização durante a gravidez ou quando há suspeita de gravidez devem ser considerados contra o possível perigo ao feto. Estudos pré-clínicos não mostraram efeitos embriotóxicos nem teratogênicos após inalação de doses consideravelmente mais altas que as recomendadas para o ser humano.
O brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização 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.

Lactação
Não se sabe se o brometo de ipratrópio monoidratado é excretado no leite materno. Não se espera que o brometo de ipratrópio monoidratado alcance o lactente de maneira importante, especialmente quando administrado por via inalatória à lactante. Entretanto, brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização deve ser administrado com cuidado a lactantes.

Fertilidade
Não há dados clínicos disponíveis para o brometo de ipratrópio monoidratado sobre a fertilidade. Estudos pré-clínicos realizados com brometo de ipratrópio não mostraram nenhum efeito na fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A coadministração crônica de brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização com outros medicamentos anticolinérgicos não foi estudada. Portanto, não é recomendada a coadministração crônica de brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização com outros medicamentos anticolinérgicos.
Agentes beta-adrenérgicos (como fenoterol, salbutamol, isoxsuprina, piperidolato e terbutalina) e derivados de xantina (como aminofilina e bamifilina) podem intensificar o efeito broncodilatador.
O risco de glaucoma agudo em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo fechado pode aumentar com a administração simultânea de brometo de ipratrópio monoidratado nebulizado e betamiméticos (como fenoterol, salbutamol, salmeterol).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
O brometo de ipratrópio monoidratado solução para nebulização deve ser mantido em temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Aspectos físicos: frasco plástico opaco gotejador contendo 20 mL.
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

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/bf2990b3-1a67-43e5-a4a4-66fcdf256a93.pdf Página 1731 de 7280

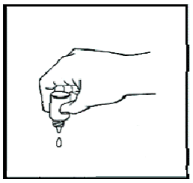
A posologia deve ser adaptada conforme as necessidades do paciente, que deve ser mantido sob supervisão médica durante o tratamento.
Aconselha-se não exceder a dose diária recomendada durante o tratamento de manutenção ou da crise aguda.
Se o tratamento não produzir melhora significativa, ou se houver piora do paciente, o médico deverá determinar um novo esquema terapêutico. Os pacientes devem ser instruídos a procurar imediatamente o médico em caso de dispneia aguda ou piora rápida da mesma.

Cada 1 mL (20 gotas) de brometo de ipratrópio monoidratado solução para nebulização contém 0,25 mg de brometo de ipratrópio, que correspondem a 0,20 mg de ipratrópio. Cada gota contém 0,0125 mg de brometo de ipratrópio.
A menos que seja prescrito de modo diferente, recomenda-se a seguinte posologia:

Tratamento de manutenção
• **Adultos** (incluindo idosos e adolescentes acima de 12 anos): 2,0 mL (40 gotas = 0,5 mg), 3 a 4 vezes ao dia.
• **Crianças entre 6 - 12 anos:** 1,0 mL (20 gotas = 0,25 mg), 3 a 4 vezes ao dia.
• **Crianças com menos de 6 anos:** 0,4 -1,0 mL (8 - 20 gotas = 0,1 mg a 0,25 mg), 3 a 4 vezes ao dia.
Devido à informação limitada nesta faixa etária, brometo de ipratrópio monoidratado só deve ser administrado a crianças até 12 anos sob supervisão médica.

Tratamento da crise aguda
• **Adultos** (incluindo idosos e adolescentes acima de 12 anos): 2,0 mL (40 gotas = 0,5 mg).
• **Crianças entre 6 - 12 anos:** 1,0 mL (20 gotas = 0,25 mg).
• **Crianças com menos de 6 anos:** 0,4 -1,0 mL (8 - 20 gotas = 0,1 mg - 0,25 mg).
As doses acima podem ser repetidas até que o paciente se estabilize. O intervalo entre as doses deve ser determinado pelo médico. O brometo de ipratrópio monoidratado pode ser administrado em associação com um beta-agonista inalatório, desde que prescritos pelo médico.
Doses diárias acima de 2 mg para adultos e crianças acima de 12 anos, e 1 mg para crianças menores de 12 anos de idade, devem ser administradas sob supervisão médica.
Devido à informação limitada nesta faixa etária, brometo de ipratrópio monoidratado só deve ser administrado a crianças até 12 anos sob supervisão médica.

Modo de usar
As instruções de uso devem ser cuidadosamente lidas para garantir o uso correto do medicamento.
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.



A dose recomendada deve ser diluída em solução fisiológica até um volume final de 3-4mL. A solução diluída deve ser nebulizada e inalada até ser totalmente consumida. A solução sempre deve ser diluída antes de cada utilização. Qualquer quantidade residual da solução deve ser descartada.
A dose pode depender do modo de inalação e da qualidade da nebulização. A duração da inalação pode ser controlada pelo volume de diluição.
O brometo de ipratrópio monoidratado pode ser utilizado com qualquer aparelho de nebulização comercialmente disponível. Onde houver oxigênio disponível pode ser usado um fluxo de 6 a 8 litros/minuto, ou a critério médico.
O brometo de ipratrópio monoidratado solução para nebulização pode ser combinado com mucolíticos como o ambroxol e a bromexina e com beta-2-agonistas como o fenoterol em solução para nebulização.
O brometo de ipratrópio monoidratado não deve ser misturado com cromoglicato dissódico no mesmo nebulizador, pois pode ocorrer precipitação do produto.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Muitos dos eventos adversos listados podem ser atribuídos às propriedades anticolinérgicas de brometo de ipratróprio. Assim como acontece com toda terapia inalatória, no tratamento com brometo de ipratróprio monoidratado solução para nebulização podem ocorrer sintomas de irritação local. Os eventos adversos foram identificados a partir de dados obtidos em estudos clínicos e pela farmacovigilância durante o uso após a aprovação do medicamento.

– Reações comuns (≥ 1/100 e <1/10): cefaleia, tontura, irritação na garganta, tosse, boca seca, náusea e distúrbios da motilidade gastrintestinal.
– Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100): hipersensibilidade, reação anafilática, visão turva, midríase, aumento da pressão intraocular; glaucoma, dor ocular, visão de halos, hiperemia conjuntival, edema de córnea, palpitações, taquicardia supraventricular, broncoespasmo, broncoespasmo paradoxal, espasmo da laringe, edema orofaríngeo, garganta seca, diarreia, constipação, vômito, estomatite, edema da mucosa oral, rash, prurido, edema angioeneurótico e retenção urinária.
– Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000): distúrbios na acomodação visual, fibrilação atrial, aumento da frequência cardíaca (taquicardia) e urticária.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/bf2990b3-1a67-43e5-a4a4-66fcdf256a93.pdf Página 1732 de 7280

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

10. SUPERDOSE

Até o momento não foram observados sintomas específicos de superdose. Em vista da ampla faixa terapêutica e da administração local de brometo de ipratrópio monoidratado solução para inalação, não é de se esperar que ocorram sintomas anticolinérgicos de maior gravidade. Podem ocorrer manifestações sistêmicas menores da ação anticolinérgica como boca seca, distúrbio da acomodação visual e taquicardia.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.1343.0162
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: n° 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 28/01/2019.

Rev.04

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/bf2990b3-1a67-43e5-a4a4-66fcdf256a93.pdf Página 1733 de 7280

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**
21/02/2013	0127986/13-6	Petição Manual - 1418 – GENERICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VPS	0,25mg/mL - Caixa contendo 200 frascos de 20 mL. - Cartucho contendo 1 frasco de 20 mL.
03/12/2016	2554046/16-7	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência.	VPS	0,25mg/mL - Caixa contendo 200 frascos de 20 mL. - Cartucho contendo 1 frasco de 20 mL.
20/10/2020	3634346/20-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula do Medicamento Referência; - Composição.	VPS	0,25mg/mL - Caixa contendo 200 frascos de 20 mL. - Cartucho contendo 1 frasco de 20 mL.
02/12/2020	NA – Objeto de pleito desta petição eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas.	VPS	0,25mg/mL - Caixa contendo 200 frascos de 20 mL. - Cartucho contendo 1 frasco de 20 mL.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/bf2990b3-1a67-43e5-a4a4-66fcdf256a93.pdf

ivermectina

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda

Comprimido

6mg

ivermectina

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

APRESENTAÇÃO
Comprimido 6 mg: Embalagens contendo 2, 4, 8 ou 500 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS OU COM MAIS DE 15 KG

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de ivermectina 6mg contém:
ivermectina.....6 mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipiente: amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício, butil-hidroxianisol e ácido cítrico.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES
A ivermectina é um medicamento é destinado ao tratamento de:

Estrongiloidíase intestinal: infecção causada por parasita nematoide *Strongyloides stercoralis*.

Oncocercose: infecção causada por parasita nematoide *Onchocerca volvulus*.
NOTA: a ivermectina não possui atividade contra parasitas *Onchocerca volvulus* adultos. Os parasitas adultos residem em nódulos subcutâneos, frequentemente não palpáveis. A retirada cirúrgica desses nódulos (nodulotomia) pode ser considerada no tratamento de pacientes com oncocercose, já que esse procedimento elimina os parasitas adultos que produzem microfilárias.

Filariose: infecção causada por parasita *Wuchereria bancrofti*.

Ascaridíase: infecção causada por parasita *Ascaris lumbricoides*.

Escabiose: infestação da pele causada pelo parasita *Sarcoptes scabiei*.

Pediculose: dermatose causada pelo parasita *Pediculus humanus capitis*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estrongiloidíase
A estrongiloidíase é uma infecção parasitária que pode desenvolver quadros clínicos graves e que, além do comprometimento intestinal, pode causar lesões cutâneas, broncopulmonares, hepáticas, biliares, miocárdicas e mesentéricas.
A eficácia da ivermectina no tratamento da estrongiloidíase tem sido demonstrada em vários estudos[1-3].
Marty et al[4] demonstraram eficácia superior da ivermectina em comparação com o albendazol no tratamento da estrongiloidíase e Torres et al[5] demonstraram a eficácia da ivermectina no tratamento da estrongiloidíase em pacientes imunodeprimidos.

Oncocercose
A oncocercose é uma filariose que compromete a pele e o aparelho visual, causada por *Onchocerca volvulus*. É transmitida através de um vetor, o díptero simulídeo, conhecido popularmente como “pium” ou “borrachudo”.
A eficácia da ivermectina no tratamento da oncocercose tem sido demonstrada em vários estudos[6-11], já tendo sido demonstrado que a ivermectina tem maior eficácia que a dietilcarbamazina no tratamento da oncocercose[12].

Filariose

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/c5fb48af-0760-4d86-ae5e-302fa15739c6.pdf Página 1736 de 7280

A filariose linfática humana, conhecida também como elefantíase no Brasil, é causada pelo helminto *Wuchereria bancrofti* é transmitida por mosquitos do gênero *Culex*, nos quais as microfilárias se desenvolvem e atingem o estágio infectante. Os vermes adultos vivem nos linfonodos e vasos linfáticos, e as microfilárias são encontradas no sangue periférico. No tratamento e controle da disseminação da filariose, a dietilcarbamazina apresenta resultados relativamente fracos, associados ao elevado índice de reações adversas em relação à ivermectina.
A eficácia da ivermectina no tratamento da filariose tem sido demonstrada por vários estudos[13-18].

Ascaridíase
A ascaridíase é causada por um parasita helmíntico denominado *Ascaris lumbricoides*. A prevalência desta doença dá-se em regiões de ambiente quente com condições sanitárias precárias em que os parasitas se encontrem presentes e, em casos de contaminação de alimentos e fontes de água.
A eficácia da ivermectina no tratamento da ascaridíase tem sido demonstrada por diversos estudos [1,3,4,19,20,39,40].

Escabiose
A escabiose ou sarna humana é uma dermatose de alta incidência no Brasil, produzida pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*. A sarna crostosa ou norueguesa tem tido um aumento de incidência, principalmente em pacientes imunodeprimidos.
A eficácia da ivermectina via oral no tratamento da escabiose foi demonstrada em vários estudos[23-26]. Atualmente existe consenso na literatura científica sobre a importância da ivermectina no tratamento da escabiose[26-28]. Além disso, também foi demonstrada a eficácia da ivermectina via oral no tratamento da escabiose em imunodeprimidos[29] e durante a ocorrência de surtos em instituições[27].
A eficácia da ivermectina no tratamento da sarna norueguesa ou crostosa também foi demonstrada por diversos estudos[30-34].

Pediculose
A pediculose é uma dermatose de alta incidência no Brasil, produzida pelo *Pediculus humanus capitis*, que pode ser tratada com dose única de ivermectina, cuja administração por via oral apresenta vantagens em relação aos tratamentos tópicos alternativos.
A eficácia da ivermectina via oral no tratamento da pediculose, incluindo os casos resistentes, foi demonstrada em vários estudos [35-40].

Referências bibliográficas

1- NAQUIRA, C.; JIMENEZ, G.; GUERRA. J. G.; et al. Ivermectin for human strongyloidiasis and other intestinal helminthes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 40, n. 3, p..304-309, 1989.
2- DATRY, A.; HILMARSDOTTIR, I.; MAYORGA-SAGASTUME, R.; et al. Treatment of *Strogyloides srtercoralis* infection with ivermectin compared with albendazole: results of an open study of 60 cases. *Transactions of the Royal Society of Tropical medicine and Hygiene*, v. 88, p. 344-345, 1994.
3- HUGGINS, D.; MEDEIROS, L.B.; TAVARES, E.; et al. Tratamento da estrongiloidíase humana e outras parasitoses intestinais com dose única de ivermectina. *Pediatr Mod*, v. 58, p. 168-170, 2001.
4- MARTY, H.; HAJI, H. J.; SAVIOLI, L.; et al. A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strogyloides stercolaris* and other soil-transmitted helminth infections in children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 55, n. 5, p. 447-481, 1996.
5- TORRES, J.R.; ISTURIZ, R.; MURILLO, J.; et al. Efficacy of ivermectin in the treatment of strongyloidiasis complicating AIDS. *Clin Infect Dis* , v. 17, p. 900-902, 1993.
6- AZIZ, M.A.; DIALLO, S..; DEOP, I.M.; et al. Efficacy and tolerance of ivermectine in human onchocerciasis. *Lancet*, v. 2, n. 8291, p. 171-173, 1982.
7- COULAUD, J.P.; LARIVIERI, M.; GERVAIS, M.C.; et al. Treatment of human onchocerciasis with ivermectin. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*, v. 76, n. 5, p. 681-8, 1983.
8- AWADZI, K.; DADZIE, K. Y.; SHULZ-KEY, H.; et al. The chemotherapy of onchocerciasis X. *Annuals of Tropical Medicine and Parisitology*, v. 79, p. 63-78, 1985.
9- DE SOLE, G. et al. Adverse reactions after large-scale treatment of onchocerciasis with ivermectin: combined results from eight community trials. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 67, n. 6, p. 707-719, 1989.
10- PACQUE, M.C. et al. Community-based treatment of onchocerciasis with ivermectin: acceptability and early adverse reactions. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 67, n. 6, p. 721-730, 1989.
11- NEWLAND, H.S.; WHITE, A. T.; GREENE, B. M.; et al. Effect of single-dose invermectin therapy of human *Onchocerca volvulus* infection with onchocercal ocular involvement. *British Journal of Ophthalmology*, v. 72, p. 561-569, 1988.
12- GREENE, B. M.; TAYLOR, H. R.; CUPP, E. W.; et al. Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis. *The New England Journal of Medicine*, v. 313, n. 3, p. 133-138, 1985

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/c5fb48af-0760-4d86-ae5e-302fa15739c6.pdf Página 1737 de 7280

13- DREYER. G.; ADDISS, D.; NOROES. J.; et al. Ultrasonographic assessment of the adulticidal efficacy of repeat high-dose ivermectin in bancroftian filariasis. *Tropical Medicine and International Health*, v. 1, n. 4, p. 427-432, 1996.
14- DREYER, G.; COUTINHO, A.; MIRANDA, D.; et al. Treatment of bancroftian filariasis in Recife, Brazil: a two-year comparative study of the efficacy of single treatments with ivermectin or diethylcarbamazine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 89, p. 98-102, 1995.
15- DREYER, G.; ADDISS, D.; SANTOS, A.; et al. Direct assessment in vivo of the efficacy of combined single-dose ivermectin and diethylcarbamazine against adult *Wuchereria bancrofti. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 92, p. 219-222, 1998.
16- DREYER, G.; NOROES, J.; AMARAL, F.; et al. Direct assessment of the adulticidal efficacy of a single dose of ivermectin in bancroftian filariasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 89, p. 441-443, 1995.
17- DIALLO, S.; AZIZ, M.A.; NDIR, O.; et al. Dose ranging study of ivermectin in treatment of filariasis due to *Wuchereria bancrofti*. *Lancet*, v. 1, n. 8540, p. 1030, 1987.
18- ROUX, J; PEROLAT P; CARTEL SL; et al. A study of ivermectin in the treatment of lymphatic filariasis due to *Wuchereria bancrofti* var. pacifica in French Polynesia. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*, v. 82, n. 1, p. 72-81, 1989.
19- WHITWORTH, J.A.G.; MORGAN, D.; MAUDE, G.H.; et al. A field study of the effect of ivermectin on intestinal helminthes in man. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*, v. 85, p. 232-234, 1991.
20- BELIZÁRIO, V.Y.; AMARILLO, M.E.; LEON, W.U.; et al. A comparation of the efficacy of single doses of albendazole, ivermectin and diethylcarmazine alone or in combinations against *Ascaris* and *Trichuris spp. Bull W Health Org*, v. 81, p. 35-42, 2003.
21- OTTESEN, E.A.; CAMPBELL, W.C. Ivermectin in human medicine. *J Antimicrob Chemoter*, v. 34, n. 2, p. 195-203, 1994.
22- HEUKELBACH J; WINTER, B.; WILCKE, T.; et al. Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiases and parasitic skin diseases in a severely affected population. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 82, n. 8, p. 563-571, 2004.
23- MACOTELA-RUIZ, E.; PEÑA-GONZALEZ, G. Tratamiento de la escabiasis com ivermectina por via oral. *Gaceta Medica de México*, v. 129, n. 3, p. 301-205, 1993.
24- MARTY, P.; GARI-TOUSSAINT, M.; LE FICHOUX, Y.; et al. Efficacy of ivermectin treatment of an epidemic of sarcoptic scabies. *Annuals of tropical Medicine and Parasitology*, v. 88, n. 4, p. 453, 1994.
25- DOURMISHEV, A.L.; DOURMISHEV, L.A.; SCHWARTZ, R.A. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol*, v. 44, p. 981-988, 2005.
26- CONTI DIAZ, J.A. et al. Treatment of human scabies with oral ivermectin. Sao Paulo: *Rev Inst Trp*, v. 41, p. 259-261, 1999.
27- LEPPARD, B.; et al. The use of ivermectin in controlling an outbreak on scabies in a prison. *Br J Dermatol*, v. 143, p. 520-523, 2000.
28- VAIDHYANATHAM, U. Review of ivermectin in scabies. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, v. 5, p. 496-504, 2001.
29- MEINKING, T. L.; TAPLIN, D.; HERMIDA, J. L.; et al. The treatment of scabies with ivermectin. *The New England Journal of Medicine*, v. 333, p. 26-30, 1995
30- AUBIN, F.; HUMBERT, P. Ivermectin for crusted (Norwegian) scabies. *The New England Journal of Medicine*, p. 812, 1995.
31- DEL GIUDICE, P.; CARLES, M.; COUPPIE, P.; et al. Successful treatment of crusted (Norwegian) scabies with ivermectin in two patients with human immunodeficiency virus infection. *British Journal of Dermatology*, v. 135, p. 489-504, 1996.
32- CORDOLIANI, F.; VASSEUR, E.; BACCARD, M.; et al. Ivermectin-responsive crusted scabies in HTLV1 carrier. *Dermatology*, v. 132, n. 4, p. 351-352, 1996.
33- DOURMISHEV, A. L.; SERAFIMOVA, D. K.; DOURMISHEV, L. A.; et al. Crusted scabies of the scalp in dermatomyositis patients: three cases treated with oral ivermectin. *International Journal of Dermatology*, v. 37, p. 231-234, 1998.
34- LARRALDE, M.; MIJELSHON, L. M.; GONZALEZ, A.; et al. Ivermectin-responsive crusted scabies in four patients. *Pediatric Dermatology*, v. 16, n. 1, p. 69-70, 1999.
35- DUNNE, C. L.; MALONE, C. J.; WHITWORTH, J. A. G. A field of the effects of ivermectin on ectoparasites of man. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 85, p. 550- 551, 1991.
36- BELL, T. A. Treatment of *Pediculus humanus* var. *capitis* infestation in Cowlitz County, Washington, with ivermectin and the LiceMeister® comb. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 17, n. 10, p. 923- 924, 1998.
37- BURKHART, C. G.; BURKHART, C. N.; BURKHART, K. M. An assessment of topical and oral prescription and over-the-counter treatments for head lice. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 38 (6

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/c5fb48af-0760-4d86-ae5e-302fa15739c6.pdf Página 1738 de 7280

Part 1), p. 979-982, 1998.
38- BARBARA, L. et al. Head Lice. *Pediatrics*, v. 110, n. 3, p. 638-643, 2002.
39- FOUCAULT, C.; RANQUE, S.; BADIAGE, S.; et al. Oral ivermectin in the treatment of body lice. *J Infect Dis*, v. 193, p. 474-476, 2006.
40- GLAZIOU, P.; NYGUYEN, L.N.; MOULIA-PELAT, J.P.; et al. Efficacy of ivermectin for the treatment of head lice (pediculosis capitis). *Trop. Med Parasitol*, v. 45, p. 253-254, 1994.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A ivermectina é um antiparasitário de amplo espectro, derivado das avermectinas, uma classe isolada de produtos de fermentação do *Streptomyces avermitilis.*
A ivermectina é uma mistura que contém no mínimo 90% de 5-O-dimetil-22,23-diidroavermectina A1a e menos de 10% de 5-O-dimetil-25-di(1-metilpropil)-22,23-diidro-25-(1-metiletil) avermectina A1a, geralmente conhecidos como 22,23 diidroavermectina B1a e B1b ou H2B1a e H2B1b, respectivamente.

Farmacodinâmica
A ivermectina imobiliza os vermes induzindo uma paralisia tônica da musculatura.
A paralisia é mediada pela potencialização e/ou ativação direta dos canais de Cl^- sensíveis às avermectinas, controlados pelo glutamato. Esses canais estão presentes somente nos nervos e células musculares dos invertebrados e uma vez potencializados, acarretam um aumento da permeabilidade da membrana celular aos íons cloreto, com hiperpolarização dos nervos ou células musculares, resultando em paralisia e morte do parasita. Os compostos desta classe podem também interagir com canais de Cl^- mediados por outros neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA).
Os canais de Cl^- controlados pelo glutamato provavelmente servem como um dos locais de ação da ivermectina também nos insetos e crustáceos. A falta de receptores com alta afinidade para as avermectinas em cestodos e trematodos pode explicar porque estes helmintos não são sensíveis à ivermectina. Nos casos de infestações por *Onchocerca*, a ivermectina afeta as larvas em desenvolvimento e bloqueia a saída das microfilárias do útero dos vermes fêmeas adultos. Sua atividade contra *Strongyloides stercoralis* é limitada aos estágios intestinais. A atividade seletiva dos compostos desta classe pode ser atribuída ao fato de que nos mamíferos, os canais iônicos mediados pelo GABA só estão presentes no cérebro e a ivermectina não atravessa a barreira hematoencefálica em situações normais; além disso, os nervos e as células musculares dos mamíferos não apresentam canais de Cl^- controlados por glutamato.

Farmacocinética
Após a administração oral da ivermectina, as concentrações plasmáticas são aproximadamente proporcionais à dose. A concentração plasmática máxima é atingida em aproximadamente quatro horas após a ingestão. A meia-vida plasmática é de 22 a 28 horas nos adultos, e o volume aparente de distribuição é de aproximadamente 47 litros. A metabolização é hepática e a maior concentração tissular é encontrada no fígado e no tecido adiposo. Níveis extremamente baixos são encontrados no cérebro, apesar da lipossolubilidade da droga. Isto se deve ao fato de a ivermectina não atravessar a barreira hematoencefálica dos mamíferos em situações normais.
A ivermectina e/ou os seus metabólitos são excretados quase exclusivamente nas fezes em um período estimado de 12 dias, sendo que menos de 1% da dose administrada é excretada na urina na forma conjugada ou inalterada. Os efeitos da alimentação na disponibilidade sistêmica da ivermectina não foram estudados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à ivermectina ou aos demais componentes deste medicamento.
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com meningite ou outras afecções do Sistema Nervoso Central que possam afetar a barreira hematoencefálica, devido aos seus efeitos nos receptores GABA-érgicos do cérebro.
O uso concomitante deste medicamento com fármacos potencializadores da atividade GABA tais como barbituratos, benzodiazepínicos, ácido valpróico e oxibato de sódio não é recomendado, uma vez que a ivermectina pode interagir com os receptores GABA no Sistema Nervoso Central.
Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com menos de 15 kg ou menores de 5 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Após o tratamento com drogas microfilaricidas, os pacientes com oncodermatite hiperreativa (*sowda*) podem apresentar maior probabilidade que outros de sofrer reações adversas severas, especialmente edemas e agravamento da oncodermatite.

Estrongiloidíase: o paciente deve ser lembrado da necessidade de submeter-se a exames de fezes repetidos para

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/c5fb48af-0760-4d86-ae5e-302fa15739c6.pdf Página 1739 de 7280

comprovar a ausência do parasita *Strongyloides stercoralis*.

Oncocercose: o paciente deve ser lembrado de que o tratamento com ivermectina não elimina os parasitas *Onchocerca* adultos e, portanto, normalmente é necessário repetir o acompanhamento, podendo ser requisitado um novo tratamento.

Filariose: o paciente deve ser advertido de que a medicação elimina apenas as microfilárias e, portanto, não haverá reversão das alterações clínicas já existentes decorrentes dos parasitas adultos.

Ascaridíase: o paciente deve ser lembrado da necessidade de submeter-se a exames de fezes para acompanhamento e certificação de cura.

Pediculose e Escabiose: o paciente deverá ser reavaliado no intervalo de 1 a 2 semanas para certificar-se da cura. Nesses casos também devem ser tratados os contactantes infestados.

Dados históricos demonstram que as drogas microfilaricidas como citrato de dietilcarbamazina (DEC), podem causar reações cutâneas e/ou sistêmicas de variada gravidade (reações de Mazzotti) e reações oftálmicas em pacientes com oncocercose. Essas reações provavelmente se devem a respostas alérgicas e inflamatórias à morte das microfilárias. Pacientes com oncocercose tratados com a ivermectina podem sofrer essas reações, além de possíveis reações adversas relacionadas com a própria droga (veja **Reações Adversas, Oncocercose**).
O tratamento de severas reações de Mazzotti não foi submetido a estudos clínicos controlados. Hidratação oral, repouso, soluções salinas intravenosas e/ou corticosteroides parenterais foram usados no tratamento da hipotensão postural. Anti-histamínicos e/ou ácido acetilsalicílico foram usados na maioria dos casos leves a moderados.

Estrongiloidíase em hospedeiros imunocomprometidos: em pacientes imunocomprometidos (incluindo os portadores de HIV) em tratamento de estrongiloidíase intestinal, pode ser necessário repetir a terapia. Estudos clínicos adequados e bem controlados não foram conduzidos nesses pacientes para a determinação da dosagem ótima. Vários tratamentos, com intervalos de duas semanas, podem ser necessários e a cura pode não ser conseguida. O controle de estrongiloidíase não intestinal nesses pacientes é difícil e pode ser útil a terapia supressiva, isto é, uma vez por mês.

Sarna crostosa em hospedeiros imunocomprometidos: em pacientes imunocomprometidos (incluindo os portadores de HIV) em tratamento de sarna crostosa, pode ser necessário repetir a terapia.

Uso em idosos: as recomendações para pacientes idosos são semelhantes às destinadas aos pacientes adultos.

Uso em crianças: como ainda não se dispõe de dados clínicos suficientes referentes ao tratamento de crianças menores de 5 anos ou com menos de 15 kg, o uso deste medicamento por pacientes desta faixa etária não deve ser realizado. Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em crianças com menos de 15 kg ou menores de 5 anos.

Gravidez: não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
A ivermectina está enquadrada na categoria de risco C.

Amamentação: a ivermectina é excretada no leite materno em baixas concentrações. O tratamento de mães que planejam amamentar somente deve ser feito quando o risco de retardar o tratamento da mãe superar o possível risco para o lactente.

Carcinogenicidade, mutagenicidade e teratogenicidade: não foram realizados estudos em longo prazo com animais para avaliar o potencial carcinogênico da ivermectina. A ivermectina não evidenciou sinais de genotoxicidade no ensaio de Ames para verificação de mutagenicidade microbiana *in vitro* com *Salmonella typhimurium*, variedades TA1535, TA1537, TA98 e TA100, com e sem ativação de sistema enzimático de fígado de rato, bem como em ensaios de citotoxicidade e mutagenicidade empregando linfoma de camundongo linhagem L5178Y e em ensaio de síntese de DNA com fibroblastos humanos.
A ivermectina demonstrou ser teratogênica em camundongos, ratos e coelhos quando administrada em doses repetidas de 0,2; 8,1 e 4,5 vezes a dose máxima recomendada para humanos, respectivamente (baseada em mg/m^2/dia). A teratogenicidade foi caracterizada nas três espécies testadas por fissuras palatinas. Observou-se também deformação das patas dianteiras em coelhos. Esses efeitos foram obtidos somente com doses iguais ou próximas aos níveis tóxicos para as fêmeas prenhes. Portanto, a ivermectina não parece ser seletivamente tóxica para o feto em desenvolvimento. A ivermectina não teve efeitos adversos sobre a fertilidade de ratos em estudos com doses repetidas de até três vezes a dose máxima recomendada para humanos, de 200 mcg/kg (baseada em mg/m^2/dia).

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/c5fb48af-0760-4d86-ae5e-302fa15739c6.pdf Página 1740 de 7280

O uso em pacientes geriátricos deve ser feito com cautela levando-se em consideração uma maior frequência de comprometimento da função hepática, renal, e/ou cardíaca, outras comorbidades, bem como medicações concomitantes de uso comum nesta população.
O uso concomitante com a varfarina requer monitoramento dos níveis de INR uma vez que estes podem se elevar.

Para evitar futuras infestações por parasitas, orientar o paciente a adotar as seguintes medidas:
1) Manter limpas as instalações sanitárias e lavar as mãos após utilizá-las.
2) Evitar andar descalço.
3) Cortar e manter limpas as unhas.
4) Beber água filtrada ou fervida.
5) Lavar e cozinhar bem os alimentos.
6) Manter os alimentos e depósitos de água cobertos.
7) Combater os insetos.
8) Lavar as mãos antes das refeições.
9) Lavar os utensílios domésticos.
10) De forma cuidadosa para se evitar queimaduras, ferver roupas íntimas, de cama e banho (lençóis, fronhas e toalhas) do paciente e trocá-las diariamente. Utensílios e acessórios (escovas de cabelo, pentes, presilhas de cabelo e bonés) devem ser higienizados da mesma forma. Estas medidas se estendem a todos os membros da família.
11) Não compartilhar objetos de uso pessoal, tais como pentes e bonés.
12) Evitar contato direto com outras pessoas durante o tratamento (infectadas ou não).
13) Todas as pessoas da família devem verificar se estão infestadas. Em caso positivo, procurar orientação médica para o correto tratamento simultâneo de todos os infestados para evitar-se a re-infestação cruzada entre os membros da família.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A ivermectina deve ser administrada com cautela a pacientes em uso de drogas que deprimem o Sistema Nervoso Central. Há um potencial interação da ivermectina com os receptores GABA no Sistema Nervoso Central.
Relatórios pós-comercialização demonstraram que aumento o da INR (*International Normalized Ratio*) foi raramente relatado quando a ivermectina foi coadministrada com varfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original.
Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). Proteger da luz e umidade.
Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

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:comprimidos circulares brancos a levemente amarelados.

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 de ivermectina devem ser ingeridos com água.
Estudos mostraram doses entre 150 mcg/kg a 200 mcg/kg por dia, dose única, oral, dependendo do agente etiológico.

Estrongiloidíase - Filariose – Ascaridíase – Escabiose – Pediculose
A dosagem recomendada de ivermectina para o tratamento destas afecções numa única dose oral visa fornecer aproximadamente 200 mcg de ivermectina por kg de peso corporal. Consulte a **Tabela 1** para orientar-se em relação à dosagem. Em geral, não são necessárias outras doses. Contudo, devem ser feitos exames de fezes para acompanhamento (estrongiloidíase) e avaliações clínicas (demais afecções), para verificar a eliminação da infecção (veja **Advertências e Precauções**).

Tabela 1

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/c5fb48af-0760-4d86-ae5e-302fa15739c6.pdf Página 1741 de 7280

Orientação de dosagem de ivermectina para estrongiloidíase, filariose, ascaridíase, escabiose e Pediculose

PESO CORPORAL (kg)	DOSE ORAL ÚNICA
15 a 24	½ comprimido
25 a 35	1 comprimido
36 a 50	1 ½ comprimidos
51 a 65	2 comprimidos
66 a 79	2 ½ comprimidos
≥ 80	200 mcg/kg

Oncocercose
A dosagem recomendada de ivermectina para o tratamento da oncocercose é uma dose oral única que visa fornecer aproximadamente 150 mcg de ivermectina por quilo de peso corporal. Consulte a Tabela 2 para orientar-se em relação à dosagem. Em campanhas de distribuição em massa, inseridas em programas de tratamento internacional, o intervalo entre doses usado de forma mais comum foi de doze meses. No tratamento individual de pacientes, pode-se reconsiderar uma nova dosagem em intervalos de três meses.

Tabela 2
Orientação de dosagem de ivermectina para a oncocercose

PESO CORPORAL (kg)	DOSE ORAL ÚNICA
15 a 25	½ comprimido
26 a 44	1 comprimido
45 a 64	1 ½ comprimidos
65 a 84	2 comprimidos
≥ 85	150 mcg/kg

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas são, em geral, de natureza leve e transitória. Durante o tratamento com ivermectina podem ocorrer raramente as seguintes reações: diarreia e náusea, astenia, dor abdominal, anorexia, constipação e vômitos.
Relacionadas ao sistema Nervoso Central podem ocorrer: tontura, sonolência, vertigem e tremor.
As reações epidérmicas incluem: prurido, erupções e urticária.
As reações do tipo Mazzotti e oftálmicas, associadas ao tratamento da oncocercose ou à própria doença, não devem ser esperadas em pacientes com estrongiloidíase tratados com ivermectina (veja **Reações Adversas, Oncocercose**).
Estas reações são de frequência desconhecida.

Oncocercose
As reações de hipersensibilidade resultantes da morte das microfilárias após o tratamento com ivermectina provocam sintomas de reação do tipo Mazzotti: artralgia/sinovite, dor abdominal, aumento e sensibilidade dos nódulos linfáticos, principalmente os nódulos axilares, cervical e inguinal; prurido, edema, erupções, urticária e febre.
Reações oftálmicas durante o tratamento da oncocercose são raras e podem estar ligadas à doença. Estes efeitos secundários após o tratamento com ivermectina, podem ser: sensação de anormalidades nos olhos, edema de pálpebra, uveíte anterior, conjuntivite, limbite, queratite e coriorretinite ou coroidite. Raramente elas podem tornar-se graves ou são associadas com perda de visão e, de forma geral, são resolvidas sem a necessidade de tratamento com corticosteroides.

Estrongiloidíase
Em quatro estudos clínicos envolvendo um total de 109 pacientes que receberam uma ou duas doses de 170 a 200 mcg/kg de ivermectina, as seguintes reações adversas foram relatadas como possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionadas a ivermectina: Reações relacionadas ao corpo como um todo: astenia/ fadiga (0,9%), dor abdominal (0,9%). Reações gastrintestinais: anorexia (0,9%), constipação (0,9%), diarreia (1,8%), náusea (1,8%), vômito (0,9%). Reações relacionadas ao Sistema Nervoso Central: tontura (2,8%), sonolência (0,9%), vertigem (0,9%), tremor (0,9%). Reações epidérmicas: prurido (2,8%), erupção cutânea (0,9%) e urticária (0,9%). Em estudos comparativos, os pacientes tratados com ivermectina apresentaram mais distensão abdominal e desconforto torácico do que os pacientes tratados com albendazol. No entanto, a ivermectina foi mais bem tolerada do que tiabendazol em estudos comparativos envolvendo 37 pacientes tratados com tiabendazol.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/c5fb48af-0760-4d86-ae5e-302fa15739c6.pdf Página 1742 de 7280

Gerais
As seguintes reações adversas foram relatadas com o uso da droga:
Edema facial e periférico, hipotensão ortostática e taquicardia. Cefaleia e mialgia relacionadas à droga ocorreram em menos de 1% dos pacientes.

Dados de um estudo multicêntrico, realizado dentro do Programa de Controle da Oncocercose, o qual tratou 50.929 pacientes, com dose única de ivermectina, acompanhados por 72 horas pós-tratamento; mostrou 2,4% de reações adversas moderadas e 0,24 % de reações severas (93 casos). As reações severas mais frequentes foram hipotensão postural sintomática e dispneia severa. Não houve nenhum caso de morte pós-tratamento.
Dentro das reações adversas mais comuns, relatou-se: cefaleia, dor muscular, dispneia, dores pelo corpo, febre, reações cutâneas, náusea, anorexia, vômitos, edema de face e membros.

Podemos dizer que as reações adversas severas são classificadas nesta população como incomuns (> 1/1000 e ≤ 1/100 casos).

Ref. De Sole G, Remme J, Awadzi Ket al. Adverse reactions after large-scale treatment of onchocerciasis with ivermectin: combined results from eight community trials. Bull World Health Organ. 1989;67(6):707-19. PMID: 2633886

Experiência Pós-comercialização:
As seguintes reações adversas foram relatadas:

Oncocercose
Hemorragia conjuntival

Todas as indicações
Hipotensão (principalmente a hipotensão ortostática), exacerbação da asma brônquica, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, convulsões, hepatite, elevação das enzimas hepáticas e elevação da bilirrubina. Neurotoxicidade incluindo alteração da consciência de gravidade variável (por exemplo, sonolência, estupor e coma), confusão, desorientação e morte.

Alterações em testes de laboratório
Foram relatadas as seguintes anormalidades em testes de laboratório durante os estudos com o medicamento: eosinofilia transitória (3%), elevação das transaminases e aumento da hemoglobina (1%).
Leucopenia e anemia foram verificadas em um paciente.

Em casos de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Foi observada letalidade significativa em camundongos e ratos após doses orais únicas de 25 a 50 mg/kg e de 40 a 50 mg/kg de ivermectina, respectivamente. Não foi observada letalidade significativa em cães após doses orais únicas de até 10 mg/kg. Nessas dosagens, observaram-se os seguintes sinais relacionados ao tratamento: ataxia, bradipneia, tremores, ptose, redução de atividade, vômitos e midríase. Na intoxicação acidental ou na exposição significativa a quantidades desconhecidas de formulações veterinárias de ivermectina em humanos, seja por ingestão, inalação, injeção ou exposição de áreas do corpo, os seguintes efeitos adversos foram relatados com maior frequência: erupção cutânea, edema, dor de cabeça, tontura, astenia, náusea, vômito e diarreia. Entre outros efeitos adversos relatados estão convulsões, ataxia, dispneia, dor abdominal, parestesia, urticária e dermatite de contato. Casos de neurotoxicidade, incluindo alteração da consciência de gravidade variável (por exemplo, sonolência, estupor e coma), confusão, desorientação e morte foram relatadas com a dosagem recomendada e superdosagem de ivermectina.
Massi, D. et al. publicaram um relato de caso na literatura africana em 2017 com paciente que, após dosagem repetida 15 dias após a dosagem de 150mcg/Kg, apresentou encefalopatia, obnubilação e cegueira bilateral. Em casos de intoxicação acidental, a terapia de apoio, quando indicada, deve incluir a administração parenteral de fluidos e eletrólitos, assistência respiratória (oxigênio e ventilação mecânica, quando necessário) e agentes hipertensores nos casos de hipotensão clinicamente significativa. Pode ser indicada a indução de vômitos e/ou lavagem gástrica o mais rápido possível, seguida de laxantes e outras medidas anti-envenenamento rotineiras, quando necessário, para evitar a absorção do produto ingerido.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/c5fb48af-0760-4d86-ae5e-302fa15739c6.pdf Página 1743 de 7280

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

III - DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.0392.0167.

Registrado e produzido por:
VITAMEDIC IND. FARMACÊUTICA LTDA.
Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01
DAIA - Anápolis - GO
CNPJ: 30.222.814/0001-31

PAPEL RECICLÁVEL

SAC
0800 620 2929
www.vitamedic.ind.br
VITAMEDIC

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/04/2023.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/c5fb48af-0760-4d86-ae5e-302fa15739c6.pdf Página 1744 de 7280

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	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bulas**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações Relacionadas**
18/02/2025	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto Bula - 60/12	-	-	-	-	Apresentações: Lançamento da apresentação com 8 comprimidos	VP/VPS	6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 2 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 4 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 8 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 500

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/c5fb48af-0760-4d86-ae5e-302fa15739c6.pdf

24/07/2023	0766809/23-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto Bula - 60/12	-	-	-	-	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? 9. Reações adversas 10. Superdose	VP/VPS	6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 2 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 4 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 500

21/01/2022	0274725/22-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto Bula - 60/12	-	-	-	-	1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? 1.Indicações Alteração de SAC	VP/VPS	6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 2 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 4 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 500

14/03/2019	0225307/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto Bula - 60/12	-	-	-	-	- Alteração do Responsável Técnico - 10. Superdose	VP/VPS	6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 2 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 4 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 500
22/06/2017	1254259/17-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto Bula - 60/12	-	-	-	-	- Correção no Item - 1. Identificação do Medicamento - Via de Administração	VPS	6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 2 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 4 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 500

19/04/2016	1583107/16-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto Bula - 60/12	-	-	-	-	- Mudança na Razão Social da Empresa	VP/VPS	6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 2 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 4 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 500
05/07/2013	0542442/13-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	- Atualização de Texto de Bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA	VP/VPS	6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 2 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 4 6 MG COM CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 500

70 mm

Pilem®
levonorgestrel

Comprimido

União Química

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:
Comprimido: embalagem contendo blister com 2 comprimidos.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO:
Comprimido
Cada comprimido contém:
levonorgestrel ..... 0,75 mg
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica, dióxido de silício, talco e amido.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO:
Pilem é um contraceptivo de emergência que pode ser usado para evitar a ocorrência de gravidez, após uma relação sexual sem proteção ou quando há suspeita de falha do método anticoncepcional rotineiramente utilizado.
O mecanismo de ação de levonorgestrel pode ser variável, inclusive dependendo da fase do ciclo menstrual que a mulher se encontrar. Assim sua ação pode se dar: pela inibição ou retardo da ovulação; por dificultar o ingresso do espermatozóide no útero; por alterar a passagem do óvulo ou espermatozóide pela tuba uterina. Se já tiver ocorrido a fecundação, ou seja, a união do espermatozóide com o óvulo formando o ovo, a medicação não mais agiria, por não apresentar ação no endométrio.
Pilem é um contraceptivo de emergência e deve ser utilizado apenas em situações onde há suspeita de falha do método contraceptivo normalmente utilizado (por exemplo: ruptura ou deslocamento do preservativo que tenha permitido contato do esperma na genitália feminina; ou em caso de ter tido relação sexual desprotegida em momento de uso incorreto da pílula anticoncepcional rotineira), ou em casos de relação sexual sem proteção por nenhum método contraceptivo.
Pilem não deve ser utilizado como método anticoncepcional de rotina.
Pilem tem elevadas taxas de hormônio e seu uso repetido não tem ainda sua segurança estabelecida. Para uso rotineiro há outros métodos anticoncepcionais mais eficazes. **Pilem** não protege para risco de gravidez por relações sexuais sem proteção anticoncepcional que tenham ocorrido antes do período para o qual foi indicado, e nem protege para relações sexuais desprotegidas que ocorram após seu uso.
Após o uso de **Pilem** deve-se usar outros métodos anticoncepcionais (por exemplo, o preservativo) até a próxima menstruação. Peça orientação ao seu médico.
Pilem não protege contra doenças sexualmente transmissíveis.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO:
Conserve o produto na embalagem original, em temperatura ambiente (15° a 30°C), protegido da umidade.

70 mm

PRAZO DE VALIDADE:
24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho). Não use medicamentos com o prazo de validade vencido.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Antes de iniciar o tratamento é aconselhável fazer exame de laboratório para verificar se já existe gravidez. **Pilem** NÃO DEVE SER USADO EM CASOS DE GRAVIDEZ CONFIRMADA OU SUSPEITA. Nestes casos ele não impede a evolução da gravidez. Esta droga é CONTRAINDICADA para uso em grávidas. Informe seu médico a ocorrência de gravidez se pretende usar ou se usou **Pilem**.
Se você estiver amamentando e tomar **Pilem**, lembrar que **Pilem** pode passar para o leite humano, porém estudos já mostraram que a quantidade de **Pilem** encontrado no leite não interfere na qualidade nem na quantidade do leite materno, porém é recomendado que o uso de **Pilem** ocorra somente após 6 semanas pós-parto, nos casos de sua indicação.
Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO:
O primeiro comprimido de **Pilem** deve ser administrado o mais breve possível após a relação sexual, não ultrapassando 72 horas, pois ocorre diminuição da eficácia quando há demora para o início do tratamento. O segundo comprimido deve ser tomado sempre 12 horas após o primeiro.
Em caso de vômitos dentro das duas primeiras horas após a tomada do comprimido, o mesmo deverá ser repetido. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS:
Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como: náusea, vômito, tontura, dor de cabeça, sensibilidade nos seios, dor na parte inferior do abdômen, diarréia e/ou sangramento uterino irregular.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS:
Alguns medicamentos podem ter sua ação alterada ou interferir na ação de **Pilem**, como por exemplo: fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, barbitúricos (como fenobarbital), varfarina, primidona, fenilbutazona, rifampicina, ampicilina, griseofulvina. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento com **Pilem**.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES:
O produto não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula ou quando houver sangramento vaginal de origem desconhecida. Recomenda-se cautela quanto à administração de **Pilem** em pacientes que tenham doenças ativas do fígado ou da vesícula biliar; que tenham sofrido anteriormente de icterícia ocasionada por gravidez, de hipertensão intracraniana; que tenham tromboflebite aguda ou doenças tromboembólicas; diáteses hemorrágicas; com história de câncer de mama ou do ovário ou do útero; ou que tenham sofrido de acidente vascular cerebral, doença das coronárias (cardiopatia isquêmica), embolia pulmonar ou trombose de retina. Informe seu médico se você sofre ou teve alguma destas doenças.
A menstruação pode se alterar após a utilização de **Pilem**. Em geral, o fluxo menstrual será semelhante ao habitual, porém em alguns casos, o fluxo poderá ser maior ou menor. A maioria das mulheres menstruará dentro do prazo previsto, porém variações podem ocorrer, com a menstruação surgindo antes ou depois da data esperada. Se atrasar mais de 7 dias da data prevista, procure seu médico para avaliar a possibilidade de ocorrência de gravidez.
Em casos de atraso menstrual superior a uma semana, deve-se considerar a possibilidade de gravidez.
Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.
Não deve ser utilizado durante a gravidez.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS:
Quimicamente o levonorgestrel é a d(-)-13-beta-etil-17-alfa-etinil-17-beta-hidroxigon-4-en-3-ona, um progestogênio totalmente sintético. Sua absorção é rápida e completa após administração oral com biodisponibilidade de quase 100%.
Diferentemente do norgestrel, o levonorgestrel não sofre efeito de primeira passagem, um importante contribuidor para a variabilidade interindividual e apresenta alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (97,5%).
Após uma dose única de levonorgestrel (0,75 mg) em 16 mulheres voluntárias, os parâmetros farmacocinéticos obtidos foram: C_{max} 14,1 ng/ml; t_{max} 1,6 h; CL 7,7 l/h; V_d 260,0 l; $t_{1/2}$ 24,4 h; AUC 123,1 ng/ml/h.
O levonorgestrel apresenta vários metabólitos, sendo os principais, 3a,5b e 3a,5a-tetrahidrolevonorgestrel, que são excretados principalmente pela urina e, em menor proporção, pelas fezes. Não está ainda determinado se seus metabólitos são biologicamente ativos ou não.
O levonorgestrel radiomarcado penetra no leite materno.
Em relação ao mecanismo de ação, o levonorgestrel pode agir de diferentes maneiras dependendo da fase do ciclo menstrual em que é utilizado: inibindo ou retardando a ovulação; alterando a motilidade tubária e com isso dificultando a passagem do óvulo e/ou do espermatozóide; dificultando a penetração do espermatozóide no muco cervical. O levonorgestrel não apresenta eficácia uma vez que tenha se iniciado o processo de implantação da blástula no endométrio, bem como não exerce efeitos de interrupção sobre uma gravidez após a implantação ter se estabelecido.
Após um coito único, a probabilidade de ocorrer gravidez, desde que nenhum método contraceptivo tenha sido utilizado, é aproximadamente 8%, considerando um ciclo menstrual regular, sendo que com a substância ativa levonorgestrel (0,75 mg em duas doses com intervalo de 12 horas entre elas e quando utilizado dentro de 72 horas após o coito desprotegido) é de 2%. Quanto mais tardio for o uso em relação ao ato sexual desprotegido, maior o índice de falha. Dessa forma, após um único ato de coito desprotegido, o levonorgestrel pode falhar em cerca de 2% das mulheres que o usam corretamente (as chances de gravidez são aproximadamente quatro vezes maiores quando nenhum contraceptivo de emergência é usado).
Em geral, as pílulas contraceptivas de emergência são menos eficazes que os métodos contraceptivos regulares. Uma vez que o índice de gravidez é baseado em uma única utilização, tais índices não podem ser comparados com os índices de falha dos contraceptivos usados regularmente, os quais são baseados em um ano completo de uso. Se as pílulas utilizadas para contracepção de emergência tivessem a indicação para serem usadas frequentemente, o índice de falha durante um ano completo de uso seria mais elevado do que o dos contraceptivos hormonais regulares. Portanto, as pílulas

70 mm

contraceptivas de emergência são inapropriadas para uso regular, não devendo ser utilizadas como método contraceptivo de rotina.

INDICAÇÕES:
Pilem é um contraceptivo de emergência que pode ser usado para evitar a gravidez após um coito desprotegido ou quando há falha conhecida ou suspeita de um método contraceptivo. Para obter a máxima eficácia, o primeiro comprimido deve ser tomado o mais breve possível, dentro de 72 horas (três dias) após o coito. O segundo comprimido deve ser tomado 12 horas após o primeiro.
Como um contraceptivo de emergência, **Pilem** é indicado:
-quando nenhum contraceptivo foi usado.
-quando um método contraceptivo possa ter falhado, incluindo: ruptura, deslizamento ou emprego incorreto da camisinha; desalojamento, rompimento ou remoção antecipada do diafragma ou do tampão; falha na interrupção do coito (por exemplo: ejaculação na vagina ou na genitália externa); cálculo incorreto do método periódico de abstinência; expulsão do DIU e pílulas contraceptivas orais regulares tomadas de forma inadequada em um ciclo.
-em casos de estupro.

CONTRAINDICAÇÕES:
- Pilem não deve ser administrado em casos de gravidez confirmada.
- Em casos em que não puder ser descartada a vigência de gravidez, recomenda-se a confirmação laboratorial antes da administração do medicamento (a paciente deverá estar ciente de que a medicação não será eficaz caso haja vigência de gravidez).
- Pacientes com hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula.
- Situações em que haja ocorrência de sangramento vaginal anormal e de origem ainda não esclarecida.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:
Gerais: após um único ato de coito desprotegido, o tratamento pode falhar em cerca de 2% das mulheres que usam **Pilem** mesmo dentro do prazo de administração de 72 horas após o coito.
O tratamento não deve ser tardio já que a eficácia pode declinar se este for iniciado após as primeiras 24 horas.
O índice de falha de **Pilem** está baseado em uma única utilização do medicamento. Caso **Pilem** seja usado em mais que uma ocasião, o índice de falha cumulativo poderá ser mais elevado.
Pilem é recomendado somente para as situações de emergência listadas acima (vide indicações); não sendo indicado para o uso rotineiro como contraceptivo.
Pilem não deve ser administrado e não terá eficácia caso haja vigência de gravidez.
A utilização de **Pilem** não auxilia na prevenção de doenças sexualmente transmissíveis.
Antes de iniciar o tratamento, caso haja suspeita de gravidez, a mesma deve ser excluída.
Avaliação médica e laboratorial prévia em geral não é requerida para o uso da medicação conforme suas indicações, a menos que haja suspeita de gravidez ou de patologias associadas.
Em pacientes portadoras ou com história de doenças hepáticas ativas ou tumores hepáticos; em doenças da vesícula biliar; carcinoma de mama, útero ou ovário; tromboflebite ativa ou doenças tromboembólicas, cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral, trombose de retina, embolia pulmonar prévia; diátese hemorrágica; história prévia de: hipertensão intracraniana idiopática, de gestação ectópica, de icterícia gravídica ou decorrente de uso de anticoncepcionais, **Pilem** deve ser administrado após consideração cautelosa da relação risco/benefício.
Outras condições que requerem observação cautelosa também são: asma, doenças cardiovasculares severas, hipertensão, enxaqueca, epilepsia, doenças renais, diabetes mellitus, hiperlipidemias (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia) e história de estados depressivos severos.
Os padrões de menstruação podem ser irregulares entre as mulheres que fizeram uso da medicação. A maioria das mulheres terá sua menstruação ocorrendo dentro do prazo previsto. Em 57% dos casos, a menstruação ocorrerá dentro de um intervalo de 3 dias em relação ao dia esperado. Em 15% dos casos, pode ocorrer atraso entre 3 a 7 dias e em 13%, superior a 7 dias. Antecipação da menstruação também pode ocorrer em 15% dos casos.
Em mulheres que já apresentaram gestações ectópicas e apresentam atraso menstrual após a utilização de **Pilem**, deverá ser avaliadaa ocorrência de possível gravidez normoposicionada. A possibilidade de gestação ectópica, apesar de rara, deverá também ser verificada.
Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas: os contraceptivos orais não influenciam na habilidade de dirigir e operar máquinas.
Gravidez: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. As pílulas contraceptivas de emergência não devem ser administradas a uma mulher que tenha uma gravidez confirmada.
Em caso de suspeita de gravidez, recomenda-se o diagnóstico laboratorial antes da administração da medicação.
Não há nenhuma evidência sugerindo que as pílulas contraceptivas de emergência sejam prejudiciais à mulher ou a uma gravidez existente ainda não diagnosticada.
Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.
Amamentação: em caso de mulheres que amamentam, este produto poderá ser utilizado após 6 semanas pós-parto.
Pediatria: este medicamento não é indicado para o uso em crianças.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:
Algumas drogas podem acelerar o metabolismo de contraceptivos orais tomados concomitantemente. As drogas suspeitas de terem a capacidade de reduzir a eficácia dos contraceptivos orais incluem: barbitúricos, fenitoína, fenilbutazona, rifampicina, ampicilina, griseofulvina, as tetraciclinas (tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, limeciclina ou minociclina), oxcarbazepina, carbamazepina, primidona e aminoglutetimida.
Interação de levonorgestrel com varfarina foi relatada em usuária de anticoncepção de emergência. Sugere-se monitorizar a coagulação.

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS:
Os efeitos adversos mais comuns são:
- náusea: ocorre em cerca de 23,1% das mulheres tomando Pilem.
- vômito: pode ocorrer em cerca de 5,6% das mulheres tomando Pilem.
Se ocorrer vômito dentro de duas horas da administração das pílulas contraceptivas de emergência, a dose deve ser repetida;
- tontura (11,2%);
- fadiga (16,9%);
- cefaléia (16,8%);
- sensibilidade dos seios (10,8%);
-dor abdominal inferior (17,6%);
-outras reações adversas (diarréia e algum sangramento irregular ou sangramentos pontilhados) (13,5%).
Algumas mulheres podem experimentar pequenos sangramentos de escape após tomar Pilem. A maioria das mulheres terá seu período menstrual seguinte no tempo esperado ou mais cedo; se houver um atraso no início das menstruações de mais que uma semana, deve-se avaliar a possibilidade de ocorrência de gravidez.

POSOLOGIA:
Um comprimido de levonorgestrel deve ser tomado o mais breve possível, conforme as indicações citadas, não ultrapassando 72 horas após o coito desprotegido.
O segundo comprimido deve ser tomado 12 horas após a primeira dose. O tratamento não deve ser desnecessariamente tardio já que a eficácia pode declinar com o tempo.
O levonorgestrel pode ser usado a qualquer período durante o ciclo menstrual.
Se ocorrer vômito dentro de 2 horas após a ingestão do comprimido, deve-se repetir a dose.

SUPERDOSAGEM:
Efeitos adversos sérios não têm sido relatados após a ingestão aguda de doses grandes de contraceptivos orais por crianças. A superdosagem pode causar náusea e pode ocorrer hemorragia nas mulheres por descontinuação. Em caso de superdosagem, procure orientação médica.

PACIENTES IDOSOS:
Não há restrições específicas para o uso em pacientes idosos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Número do lote, data de fabricação e data da validade: vide cartucho.

Registro MS - 1.0497.1216

UNIÃO QUÍMICA
FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 – Embu-Guaçu – SP
CEP 06900-000 – CNPJ 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas - CRF-SP n° 49136

Fabricado na unidade fabril:
Avenida Prefeito Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro São Cristovão – Pouso Alegre – MG
CEP 37561-030 – CNPJ 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559

4016456 - 240 x 150 mm - Laetus 104

70 mm

lidocaína 10%

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução spray

100 mg/mL

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/9b0f0e54-2481-48db-9ec6-c285741cdd6e.pdf

lidocaína
Medicamento genérico, Lei 9.787, de 1999

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução spray

APRESENTAÇÕES:

100 mg/mL - Caixa com 10 frascos de 50 mL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO
USO TÓPICO - PARA ANESTESIA TÓPICA

COMPOSIÇÃO:
Cada mL da solução contém:
lidocaína.....100 mg
Veículo q.s.p.... .....1 mL
(álcool etílico, propilenoglicol, L-mentol cristalizado, eucaliptol, sacarina ácida, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água purificada)

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES
A lidocaína 10% spray é indicada como anestésico tópico na prevenção da dor associada com:
Otorrinolaringologia
- Punções dos seios maxilares
- Anestesia da orofaringe para prevenir náuseas e vômitos durante instrumentação
Obstetrícia
Durante o estágio final do parto e antes da episiotomia e sutura perineal, como adjuvante no controle da dor.
Odontologia
Antes de injeções, impressões dentárias, radiografias, remoção de tártaro.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Scott e colaboradores realizaram um estudo com o objetivo de avaliar se o uso de lidocaína resulta em rápida absorção, a qual pode ser potencialmente tóxica. Sob laringoscopia direta, a traqueia de 11 pacientes foi pulverizada com a dose total de 50 mg de lidocaína spray a 5% (35 mg na traqueia e 15 mg na laringe) ou 100 mg de lidocaína spray a 10% (70 mg na traqueia e 30 mg na laringe). Cinco pacientes receberam 100 mg de suxametônio e foram paralisados no momento da pulverização. Nos dois grupos que estavam respirando espontaneamente, a concentração máxima de lidocaína foi de 0,55 µg/mL naqueles que receberam 50 mg do fármaco e de 1,03 µg/mL naqueles que receberam 100 mg. Os pacientes que estavam paralisados tiveram concentrações plasmáticas melhores quando comparado com aqueles que respiravam de forma espontânea. As concentrações plasmáticas medidas no estudo indicam que, mesmo sob condições favoráveis a absorção, a instilação de 100 mg de lidocaína na traqueia, utilizando aerossol 10% é improvável de causar toxicidade evidente. O uso de lidocaína 10% spray é seguro e efetivo para proporcionar anestesia local da laringe e traqueia. Scott DB, Littlewood DG, Covino BG, Drummond GB. Plasma lignoicaine concentrations following endotracheal spraying with an aerosol. Br. J. Anaesth. 1976; 48:899-902.
Para determinar o início de ação e duração da analgesia após aplicação de lidocaína spray na mucosa genital, foi realizado um estudo com método de estimulação a laser. Pacientes com idade média de 25,3 anos ± 2,7 anos receberam 50 mg de lidocaína spray na mucosa genital dentro dos pequenos lábios e foram realizadas aferições repetidas de dor até que a sensibilidade voltasse ao normal. O estímulo nociceptivo foi realizado com laser de argônio (1,5 W). As pacientes apresentaram desconforto inicial por 15-30 segundos, obtendo-se analgesia após 2,7 min +/- 1,3 min e duração do efeito por 29,7 min +/- 8,9 min. O estudo sugere que procedimentos dolorosos devem ser realizados 4 minutos após a aplicação do fármaco e que a lidocaína spray se mostrou adequada para anestesia de pequenos procedimentos apresentando variabilidade interindividual na duração da analgesia.
van der Burght M, Schønemann NK, Laursen JK, Arendt-Nielsen L, Bjerring P. Onset and duration of hypoalgesia following application of lidocaine spray on genital mucosa. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994 Nov;73(10):809-11.
Amornyotin et al., compararam a eficácia clínica de uma solução viscosa de lidocaína tópica com lidocaína spray utilizada para esofagogastroduodenoscopia. Um total de 1864 pacientes foram elegíveis e randomizados em 2 grupos: no grupo V foi administrado 5 mL da solução viscosa de lidocaína 2% e no grupo S foi administrado 5 nebulizações de lidocaína spray a 10%. Em ambos os grupos, a dose de lidocaína não foi maior do que 5 mg/kg. Os resultados mostraram que os 2 grupos tiveram boas taxas de sucesso (96,5%). A lidocaína spray mostrou uma vantagem distinta em relação a solução viscosa de lidocaína. A facilidade de aplicação da lidocaína em spray a área a ser anestesiada contribui para uma melhor anestesia na faringe, resultando em maior taxa de sucesso do procedimento, maior facilidade de intubação e maior satisfação do paciente e endoscopista.
Amornyotin S, Srikureja W, Chalayonnavin W, Kongphlay S, Chatchawankitkul S. Topical viscous lidocaine solution versus lidocaine spray for pharyngeal anesthesia in unsedated esophagogastroduodenoscopy. Endoscopy. 2009 Jul;41(7):581-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Lidocaína promove anestesia rápida e profunda da membrana mucosa, com duração de aproximadamente 10 – 15 minutos.
A anestesia ocorre usualmente dentro de 1 a 5 minutos, dependendo da área de aplicação.
Propriedades farmacodinâmicas
A lidocaína, como outros anestésicos, causa um bloqueio reversível da propagação do impulso ao longo das fibras nervosas, impedindo o movimento de entrada dos íons sódio através da membrana neuronal. Os anestésicos locais do tipo amida agem dentro dos canais de sódio da membrana e podem ter efeitos similares nas membranas excitáveis do cérebro e miocárdio.
Propriedades farmacocinéticas
A lidocaína pode ser absorvida logo após a aplicação tópica na membrana mucosa, e seu grau de absorção e porcentagem da dose absorvida dependem da dose total e da concentração administrada, do local da aplicação e do tempo de exposição ao anestésico.
Geralmente, o grau de absorção do anestésico local logo após a aplicação ocorre mais rapidamente após a aplicação endotraqueal.
Normalmente, cerca de 64% da lidocaína liga-se às proteínas plasmáticas. Os anestésicos locais do tipo amida ligam-se principalmente a alfa-1-glicoproteína ácida, mas também à albumina.
A lidocaína atravessa a barreira hematoencefálica e a barreira placentária, presumivelmente por difusão passiva.
A principal via de eliminação da lidocaína é por metabolismo hepático. A biotransformação inclui N-dealquilação oxidativa, anel de hidroxilação, clivagem da linhagem amida e conjugação. A N-dealquilação é a maior via de biotransformação, produzindo os metabólitos monoetilglicinaxilidida e glicinaxilidida. As ações

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/9b0f0e54-2481-48db-9ec6-c285741cdd6e.pdf Página 1753 de 7280

farmacológicas e toxicológicas destes metabólitos são similares mas menos potentes em relação à lidocaína. A glicinexilidina tem uma meia-vida maior (cerca de 10 horas) que a lidocaína e pode se acumular durante a administração a longo prazo.
Aproximadamente 90% da lidocaína administrada intravenosamente é excretada na forma de vários metabólitos e menos de 10% é excretada inalterada. O metabólito primário encontrado na urina é o conjugado de 4-hidroxi-2,6-xilidina, respondendo por cerca de 70% a 80% da dose excretada na urina.
A meia-vida da lidocaína seguida de uma injeção intravenosa em bolus é de 1,5 a 2,0 horas. Devido a essa rápida velocidade com a qual é metabolizada, qualquer condição que afete o funcionamento hepático pode alterar a cinética da lidocaína. A meia-vida pode ser prolongada em pacientes com disfunções hepáticas. A disfunção renal não afeta a cinética da lidocaína, mas pode aumentar o acúmulo de metabólitos.
Fatores como acidose e o uso de estimulantes e depressores do SNC influenciam os níveis de lidocaína no SNC necessários para produzir a manifestação de efeitos sistêmicos. Reações adversas objetivas tornam-se muito mais aparentes com níveis venosos plasmáticos aumentados de 5 a 10 mg/L.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade aos anestésicos locais do tipo amida ou aos outros componentes da fórmula.
Lidocaína não deve ser aplicado na laringe.

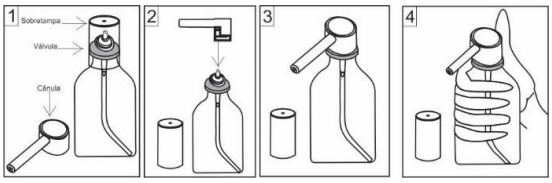
5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Equipamento de ressuscitação, oxigênio e outros fármacos afins deverão estar disponíveis quando os anestésicos locais do tipo amida forem administrados em membranas mucosas.
Lidocaína 10% spray deverá ser utilizado com extremo cuidado se houver infecção ou se a área da aplicação estiver traumatizada, pois sob tais condições, há uma rápida absorção sistêmica.
Deve ser usada a dose mais baixa que resulte em anestesia efetiva, para evitar altos níveis séricos e efeitos adversos.
A segurança e eficácia da lidocaína dependem da dose correta, da técnica, precauções adequadas e rapidez nas emergências. Repetidas doses de lidocaína podem causar significativo aumento dos níveis sanguíneos devido à lenta acumulação do fármaco e seus metabólitos. A tolerância varia de acordo com o estado do paciente. A absorção através das mucosas e superfícies feridas é relativamente alta, especialmente na laringe e árvore brônquica.
Lidocaína 10% spray não deve ser usado em balonetes (cuff) de tubos endotraqueais feitos de plástico. A lidocaína base, pode causar danos em contato com balonetes de PVC e não-PVC de tubos endotraqueais. Este dano é descrito como orifícios que podem causar vazamento, levando a perda de pressão do balonete.
A absorção da lidocaína depende da vascularização local.
Dados de segurança pré-clínica
A toxicidade observada após altas doses de lidocaína consiste em efeitos no SNC e sistema cardiovascular. Em estudos de toxicidade reprodutiva, nenhuma relação do fármaco com os efeitos foi observada, nem a lidocaína mostrou potencial mutagênico nos testes de mutagenicidade in vitro ou in vivo.
Não foram feitos estudos de câncer com lidocaína, devido ao local e duração do uso do fármaco.
Populações especiais
Pacientes idosos e debilitados, doentes graves e crianças deverão ter doses reduzidas de acordo com a idade e estado físico.
A lidocaína deve ser usada com precaução em pacientes que tenham conhecida sensibilidade a formulação do medicamento.
O uso do produto não é recomendado em crianças menores de 5 anos ou com menos de 20 kg de peso, em vista da concentração elevada (10%) e de sua rápida absorção.
Se a dose ou a administração resultar em altos níveis sanguíneos, é provável que alguns pacientes necessitem de atenção especial para prevenir efeitos adversos potencialmente perigosos: pacientes com epilepsia, doença cardiovascular e insuficiência cardíaca, bloqueio cardíaco parcial ou completo, com disfunção renal grave, bradicardia, doença hepática avançada, choque grave, idosos ou debilitados.
A anestesia tópica da orofaringe pode interferir com a deglutição e causar perigo de aspiração. Isto é particularmente importante em crianças, devido à frequência da alimentação. Por esta razão, alimentos não devem ser ingeridos aos 60 minutos seguidos do uso de preparações anestésicas na boca e na região da garganta. A dormência da língua e da mucosa bucal pode aumentar o risco de trauma por mordida. Evitar o contato com os olhos.
Pacientes tratados com fármacos antiarrítmicos classe III (ex:amiodarona) devem estar sob cuidado e monitoramento cardíaco, uma vez que os efeitos cardíacos podem ser aditivos.
Em pacientes paralisados sob anestesia geral, podem ocorrer concentrações sanguíneas maiores do que em pacientes que estão respirando espontaneamente. Pacientes não paralisados são mais propensos de ingerir uma grande parte da dose que sofre considerável metabolismo hepático de primeira passagem após absorção intestinal.
Lidocaína é um provável porfirinogênico e deve ser prescrito a pacientes com porfiria aguda apenas se estritamente necessário. Devem ser tomadas precauções apropriadas para todos os pacientes porfíricos.
Gravidez – Categoria de risco B
A lidocaína atravessa a barreira placentária, podendo penetrar nos tecidos fetais. A lidocaína tem sido administrada a um grande número de mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar. Não têm sido relatados distúrbios específicos no processo de reprodução, como aumento de incidência de malformações ou outros efeitos maléficos diretos ou indiretos no feto.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.
Amamentação
Da mesma forma que outros anestésicos locais, a lidocaína é excretada pelo leite materno, porém em pequenas quantidades, de tal modo que geralmente não há riscos para a criança quando utilizada nas doses terapêuticas.
Como qualquer outro fármaco, a lidocaína somente deve ser utilizada durante a gravidez ou amamentação se, a critério médico, os benefícios potenciais superarem os possíveis riscos.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.
Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Dependendo da dose, os anestésicos locais podem ter um efeito muito leve na função mental e podem prejudicar temporariamente a locomoção e coordenação.
Alterações de exames laboratoriais
Determinação da função pancreática usando bentiromida: a administração de lidocaína 3 dias antes deste teste pode invalidar seu resultado, devido ao aumento aparente do PABA.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A administração concomitante de depressores centrais pode causar efeito aditivo na depressão do SNC. O uso associado a antiarrítmicos, como a tocainida, pode aumentar os efeitos tóxicos da lidocaína. Anticonvulsivos hidantoínicos aumentam os efeitos depressores cardíacos. Bloqueadores beta-adrenérgicos podem diminuir o metabolismo hepático, aumentando a toxicidade da lidocaína quando esta é administrada em doses altas e repetida por um longo período de tempo. A administração simultânea de cimetidina pode provocar diminuição da depuração hepática da lidocaína. A metoxamina prolonga a restrição da circulação e pode causar necrose. A inibição da transmissão neuronal por anestésicos locais pode antagonizar os efeitos dos antimiastênicos sobre o músculo esquelético, especialmente se grandes quantidades de anestésicos são rapidamente absorvidas; pode ser necessário o ajuste temporário da dose dos antimiastênicos no controle da miastenia gravis. A inibição da transmissão neuronal por anestésicos locais pode aumentar ou prolongar a ação de agentes bloqueadores neuromusculares se grandes quantidades do anestésico forem rapidamente absorvidas.
Deve-se ter precaução na administração de lidocaína com fármacos antiarrítmicos classe III (ex: amiodarona).

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/9b0f0e54-2481-48db-9ec6-c285741cdd6e.pdf Página 1754 de 7280

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).
Aspectos físicos: frasco de vidro incolor spray de 50 mL.
Características organolépticas: líquido incolor, odor característico.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação e validade 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
Como para qualquer anestésico local, a eficácia e segurança da lidocaína depende da dose apropriada, técnica correta, precauções adequadas e prontidão para atendimento das emergências.
A lidocaína é destinada ao uso em mucosas e proporciona eficaz anestesia de superfície, que dura aproximadamente 10 a 15 minutos. A anestesia geralmente ocorre dentro de 1-5 minutos, dependendo da área de aplicação.
Modo de Usar:



1 - O frasco de vidro vem acompanhado de uma válvula, uma sobretampa e uma cânula.
2 - Retire a sobretampa e encaixe a cânula no bico da válvula, conforme indicação da seta no desenho.
3 - A cânula deve ser encaixada completamente, conforme indicação no desenho.
4 - Oriente a cânula para a região a ser anestesiada e aperte o botão da cânula com o dedo polegar, para utilização da solução spray.
Aconselha-se, após o uso, retirar o botão com a cânula e conservá-los em solução alcoólica, de modo a evitar uma possível deposição de cristais.

Posologia
A experiência do clínico e conhecimento do estado físico do paciente são importantes para calcular a dose necessária. Nos pacientes idosos ou debilitados, pacientes com doenças agudas ou sepse e em crianças, deve-se adequar as doses de acordo com a idade, peso e condições físicas.
Em adulto, não se deve fazer mais de 20 nebulizações para se alcançar a anestesia desejada. O número de nebulizações depende da extensão da área a ser anestesiada.
Odontologia: 1 a 5 aplicações (10 a 50 mg).
Otorrinolaringologia: 3 aplicações para punção da cavidade maxilar (30 mg).
Durante o parto: até 20 aplicações (até 200 mg).
Durante instrumentação: até 20 aplicações (200 mg) para procedimentos orofaríngeos.
Para pequenos procedimentos, o medicamento deve ser administrado por não menos que 1 minuto.
Para grandes procedimentos, a duração da aplicação é de não mais que 5 minutos.
Cada nebulização libera 100 mg de spray que corresponde a 10 mg de lidocaína.
Uma vez que a absorção é variável e especialmente alta na traqueia e nos brônquios, a dose máxima recomendada varia dependendo da área de aplicação.

9. REAÇÕES ADVERSAS
- Reação comum (>1/100 e <1/10): Zumbido.
- Reação rara (>1/10.000 e <1.000): Reação alérgica ao fármaco, anafilaxia.
- Relatos isolados: Broncoespasmo, metemoglobinemia.
- Reações adversas com frequência desconhecida: Porfiria aguda intermitente, miastenia grave, reação de hipersensibilidade.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Toxicidade sistêmica aguda
Sinais e Sintomas
Reações tóxicas originam-se principalmente dos Sistemas Nervoso Central e Cardiovascular.
Toxicidade no SNC é uma resposta gradativa com sinais e sintomas de gravidade ascendente. Os primeiros sintomas são parestesia perioral, dormência da língua, tonturas, hiperacusia e zumbido. Distúrbios visuais e tremores musculares são mais graves e precedem o aparecimento de convulsões generalizadas. Inconsciência e convulsões do tipo grande mal podem aparecer em seguida e, podem durar alguns segundos até vários minutos. Hipóxia e hipercarbia ocorrem rapidamente após as convulsões devido ao aumento da atividade muscular, junto com interferência na respiração normal.
Em casos graves pode ocorrer apneia. A acidose aumenta os efeitos tóxicos dos anestésicos locais.
A recuperação é devido à redistribuição e metabolismo do anestésico local a partir do SNC. A recuperação pode ser rápida, a não ser que grandes quantidades do fármaco tenham sido administradas.
Os efeitos cardiovasculares são observados somente em casos com altas concentrações sistêmicas. Hipotensão grave, bradicardia, arritmia e colapso cardiovascular podem ser os resultados em tais casos.
Os efeitos tóxicos cardiovasculares são geralmente precedidos por sinais de toxicidade no SNC, a menos que o paciente esteja recebendo um anestésico geral ou esteja fortemente sedado com fármacos, tais como: benzodiazepínicos ou barbitúricos.
Tratamento
O tratamento da toxicidade aguda deve ser instituído quando iniciarem as contrações musculares. Os fármacos e equipamentos necessários devem estar disponíveis imediatamente. Os objetivos do tratamento são manter a oxigenação, interromper as convulsões e dar suporte a circulação.
Deve-se manter a oxigenação e, se necessário, ventilação assistida (máscara e balão).

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/9b0f0e54-2481-48db-9ec6-c285741cdd6e.pdf Página 1755 de 7280

Um anticonvulsivante deve ser administrado pela via intravenosa (IV) se as convulsões não pararem espontaneamente em 15-30 segundos. O tiopental sódico 1-3 mg/kg IV, abortará rapidamente as convulsões. Como alternativa pode-se administrar diazepam 0,1 mg/kg de peso corpóreo IV, embora sua ação seja lenta. Convulsões prolongadas podem comprometer a ventilação e oxigenação dos pacientes. Se isso acontecer, um relaxante muscular injetável (ex.: succinilcolina 1 mg/kg de peso corpóreo) facilitará a ventilação, e a oxigenação pode ser controlada. Intubação endotraqueal primária pode ser considerada nestas situações.
Se for evidente depressão cardiovascular (hipotensão, bradicardia), deve ser administrada efedrina 5-10 mg intravenosa e sua administração pode ser repetida, se necessário, após 2-3 minutos.
Se ocorrer parada circulatória, deve-se instituir imediatamente ressuscitação cardiopulmonar. Oxigenação ótima, ventilação e manutenção da circulação, como também, tratamento da acidose, são de vital importância, já que hipóxia e acidose aumentariam a toxicidade sistêmica de anestésicos locais. A epinefrina (0,1-0,2 mg na forma de injeção intravenosa) deve ser administrada assim que possível e repetida, se necessário, seguida de bolus de fluido.
Em crianças, devem ser administradas doses proporcionais a idade e peso.
Em casos de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.1343.0175
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: n° 10.042

Registrado e produzido por:
HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Rod BR 262 - Km 12,3, Borges /Sabará – MG
CEP: 34.735-010
CNPJ: 19.570.720/0001-10
SAC 0800 031 1133

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/11/2022.

Rev.05

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/9b0f0e54-2481-48db-9ec6-c285741cdd6e.pdf Página 1756 de 7280

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**
02/07/2014	0521552/14-8	10459 – GENÉRICO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão;	VP/VPS	100 mg/mL – Cartucho com 01 frasco 50 mL
NA	NA	NA	03/08/2016	2145289/16-0	1418 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto De Bula	NA	- Modo de usar	VP/VPS	100 mg/mL – Cartucho com 01 frasco 50 mL
11/11/2020	3958113/20-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão; - Composição; - Reações adversas.	VPS	100 mg/mL - Cartucho com 01 frasco 50 mL
15/10/2024	1413702/24-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	- Adequação do texto de bula à RDC nº 768/2022 e instruções normativas relacionadas.	VPS	100 mg/mL - Cartucho com 01 frasco 50 mL
21/02/2025	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	- Atualização do tópico “Apresentações”.	VPS	100 mg/mL - Caixa com 10 frascos 50 mL

losartana potássica

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido revestido

50 mg e 100 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
losartana potássica
"Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 50 mg. Embalagem contendo 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 60, 70*, 90* e 500** unidades.
*Embalagem fracionada
**Embalagem hospitalar

Comprimidos revestidos de 100 mg. Embalagem contendo 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 60, 70*, 90* e 500** unidades.
*Embalagem fracionada
**Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
losartana potássica .....50 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
*lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco.

losartana potássica .....100 mg
excipiente* q.s.p.....1 com rev
*lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco.
A losartana potássica 50 mg e 100 mg contém potássio nas seguintes quantidades: 4,24 mg (0,108 mEq) e 8,48 mg (0,216 mEq), respectivamente.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Hipertensão
A losartana potássica é indicada para o tratamento da hipertensão.
A losartana potássica é também indicada para o tratamento da insuficiência cardíaca, quando o tratamento com um inibidor da ECA não é mais considerado adequado. Não é recomendado trocar inibidores da ECA por losartana potássica no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca que estejam estabilizados com a terapia atual.
Redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda
A losartana potássica é indicada para reduzir o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares avaliado com base na incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda (vide "RESULTADOS DE EFICÁCIA – Raça").
Proteção renal em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria
A losartana potássica é indicada para retardar a progressão da doença renal, retardo avaliado com base na redução da incidência combinada de duplicação da creatinina sérica, insuficiência renal terminal (necessidade de diálise ou transplante renal) ou morte, e para reduzir a proteinúria.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em estudos clínicos, a administração de losartana potássica em dose única diária a pacientes com hipertensão essencial leve à moderada propiciou reduções estatisticamente significativas das pressões arteriais sistólica e diastólica; nos estudos clínicos, o efeito anti-hipertensivo foi mantido por até um ano. A medida da pressão arterial no vale (24 horas após a dose) em relação à pressão no pico (5 a 6 horas após a dose) demonstrou redução da pressão arterial relativamente uniforme nas 24 horas. O efeito anti-hipertensivo acompanhou os ritmos diurnos naturais. A redução da pressão arterial no final do intervalo posológico foi de aproximadamente 70% a 80% do efeito observado 5 a 6 horas após a dose. A descontinuação da losartana em pacientes hipertensos não resultou em rebote abrupto da pressão arterial.

Apesar da diminuição significativa da pressão arterial, a administração de losartana potássica não exerceu efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca.
A administração de 50 mg a 100 mg de losartana potássica uma vez ao dia produz efeito anti-hipertensivo significativamente maior do que a administração de 50 mg a 100 mg de captopril uma vez ao dia. O efeito anti-hipertensivo de losartana potássica 50 mg é semelhante ao da administração única diária de enalapril 20 mg. O efeito anti-hipertensivo da administração única diária de 50 mg a 100 mg de losartana potássica é comparável ao da administração única diária de 50 mg a 100 mg de atenolol e equivalente ao da administração de 5 mg a 10 mg de felodipino de liberação prolongada em idosos hipertensos (≥ 65 anos) após 12 semanas de terapia.
A losartana potássica é igualmente eficaz em pacientes hipertensos de ambos os sexos e em pacientes hipertensos mais jovens (< 65 anos) e mais velhos (≥ 65 anos). A exemplo do que ocorre com outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, a resposta média à monoterapia com losartana é menor em pacientes da raça negra, embora o efeito anti-hipertensivo de losartana potássica se manifeste em todas as raças.
Os efeitos de losartana potássica administrada concomitantemente com diuréticos tiazídicos na redução da pressão arterial são aproximadamente aditivos.
Estudo LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension): foi um estudo de grande porte, multicêntrico, multinacional, randômico e triplo-cego, controlado com medicação ativa, que envolveu 9.193 pacientes hipertensos com idades entre 55 e 80 anos (média de 67 anos) e hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG. No período basal, 1.195 (13%) pacientes apresentavam diabetes; 1.326 (14%), hipertensão sistólica isolada; 1.468 (17%), doença coronariana e 728 (8%), doença vascular cerebral. O objetivo do estudo foi demonstrar os efeitos protetores cardiovasculares de losartana potássica versus atenolol, além dos benefícios do controle da pressão arterial (medida no vale). Para atingir esse objetivo, a meta da pressão arterial foi a mesma para os dois grupos de tratamento. Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 50 mg de losartana potássica ou 50 mg de atenolol uma vez ao dia. Quando a meta da pressão arterial (< 140/90 mmHg) não era atingida, adicionava-se, em primeiro lugar, a hidroclorotiazida (12,5 mg) e, se necessário, aumentava-se a dose de losartana potássica ou de atenolol para 100 mg uma vez ao dia. Se para atingir a meta ainda houvesse a necessidade de outras modificações do esquema terapêutico (por exemplo, aumento da dose de hidroclorotiazida para 25 mg ou adição de outro tratamento diurético ou de bloqueadores dos canais de cálcio, alfabloqueadores ou agentes de ação central), estas eram feitas. A adição de inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II ou betabloqueadores não foi permitida.
Nos dois grupos de tratamento, a pressão arterial foi significativamente reduzida para níveis semelhantes, e uma proporção semelhante de pacientes atingiu a meta da pressão arterial. A duração média do período de acompanhamento foi de 4,8 anos.
O desfecho primário foi o composto de morbidade e mortalidade cardiovasculares, avaliado pela redução da incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Os resultados mostraram que o tratamento com losartana potássica, em comparação ao com atenolol, resultou em 13,0% de redução do risco (P = 0,021) para os pacientes que atingiram o desfecho primário composto (vide Figura 1).

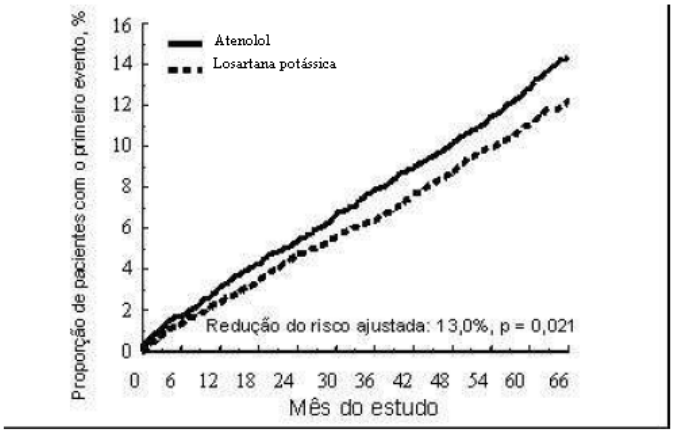


Figura 1. Estimativas de Kaplan-Meier do desfecho primário composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio nos grupos que receberam losartana potássica ou atenolol,

ajustadas para o escore de risco de Framingham e o grau de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ao ECG no período basal.
O tratamento com losartana potássica, em comparação ao com atenolol, reduziu o risco de acidente vascular cerebral em 25% (P = 0,001). As taxas de morte cardiovascular e de infarto do miocárdio não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento. O efeito de losartana potássica no desfecho primário composto aparentemente foi superior e além dos efeitos benéficos do controle da pressão arterial isoladamente (vide tabela a seguir).
DESFECHOS DO ESTUDO LIFE

Resultado	losartana potássica (N = 4.605) n (%)	Taxa*	atenolol (N = 4.588) n (%)	Taxa*	Redução do risco**	Valor de P
Desfecho primário composto	508 (11%)	23,8	588 (13%)	27,9	13%	0,021
Componentes do desfecho primário composto						
Mortalidade cardiovascular	204 (4%)	9,2	234 (5%)	10,6	11%	0,206
Acidente vascular cerebral	232 (5%)	10,8	309 (7%)	14,5	25%	0,001
Infarto do miocárdio	198 (4%)	9,2	188 (4%)	8,7	-7%	0,491

*Por 1.000 pacientes-anos de acompanhamento.
**Ajustada para o escore de risco de Framingham e o grau de HVE ao ECG no período basal.

Os outros desfechos clínicos do estudo LIFE foram: mortalidade por todas as causas, hospitalização por insuficiência cardíaca ou angina *pectoris*, procedimentos de revascularização coronariana ou periférica e parada cardíaca com ressuscitação. Não ocorreram diferenças significativas entre os grupos de tratamento nas taxas desses desfechos. Os pacientes que receberam losartana potássica apresentaram redução significativamente maior dos índices de hipertrofia ventricular esquerda no ECG em comparação com os que receberam atenolol.
Os efeitos de losartana potássica versus atenolol na morbimortalidade cardiovascular foram examinados em subgrupos de pacientes com histórico de diabetes mellitus (n = 1.195) ou hipertensão sistólica isolada (HSI) (n = 1.326) no período basal. Em relação ao desfecho primário composto, os resultados observados nesses subgrupos foram compatíveis com o benefício do tratamento com losartana potássica observado na população global do estudo: observou-se redução de 24% do risco (P = 0,03) nos pacientes com diabetes e de 25% (P = 0,06) nos pacientes com hipertensão sistólica isolada. Compatível com os resultados observados na população global, a redução do risco de acidente vascular cerebral foi um importante fator contribuinte para o benefício observado nos pacientes com diabetes ou HSI.
Raça: com base no estudo LIFE, os benefícios da losartana potássica sobre a morbidade e a mortalidade cardiovasculares em comparação com os do atenolol não se aplicam a pacientes negros com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, embora os dois esquemas de tratamento tenham reduzido de forma eficaz a pressão arterial nessa população de pacientes. No estudo LIFE, losartana potássica, em comparação ao atenolol, diminuiu o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes hipertensos não negros com hipertrofia ventricular esquerda (n = 8.660), conforme medido pelo desfecho primário de incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio (P = 0,003). Nesse estudo, entretanto, o risco de apresentar o desfecho primário composto foi menor em pacientes negros que receberam atenolol em comparação com os que receberam losartana potássica (P = 0,03). No subgrupo de pacientes negros (n = 533; 6% dos pacientes do estudo LIFE), ocorreram 29 desfechos primários entre os 263 pacientes do grupo do atenolol (11%, 25,9/1.000 pacientes-anos) e 46 entre os 270 pacientes (17%, 41,8/1.000 pacientes-anos) do grupo de losartana potássica.
Nesse estudo, losartana potássica em geral foi bem tolerada e seu perfil de tolerabilidade foi superior ao do atenolol, conforme evidenciado pela incidência significativamente mais baixa de descontinuações por efeitos adversos.
Estudo RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartana): foi um estudo mundial de grande porte, multicêntrico, com distribuição randômica, controlado com placebo e duplo-cego que envolveu 1.513 pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria (751 receberam losartana potássica), com ou sem hipertensão. O objetivo do estudo foi demonstrar os efeitos protetores renais de losartana potássica além dos benefícios do controle da pressão arterial

isoladamente. Para atingir esse objetivo, a meta da pressão arterial foi a mesma para os dois grupos de tratamento. Os pacientes com proteinúria e creatinina sérica entre 1,3 e 3,0 mg/dL foram distribuídos de modo randômico para receber 50 mg de losartana potássica uma vez ao dia, titulados de acordo com a resposta da pressão arterial, ou placebo e tratamento anti-hipertensivo convencional, excluindo-se inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II. Os pesquisadores foram orientados a titular o medicamento do estudo para 100 mg uma vez ao dia, conforme apropriado; 72% dos pacientes tomaram a dose diária de 100 mg durante a maior parte do tempo em que receberam o medicamento de estudo. Em ambos os grupos, quando necessário, puderam ser adicionados outros agentes anti-hipertensivos (diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, alfa ou betabloqueadores e agentes de ação central). Os pacientes foram acompanhados por até 4,6 anos (média de 3,4 anos).

O desfecho primário do estudo foi o desfecho composto de duplicação da creatinina sérica, insuficiência renal terminal (necessidade de diálise ou transplante) ou morte. Os resultados mostraram que o tratamento com losartana potássica (327 eventos) em comparação com o placebo (359 eventos) resultou em redução do risco de 16,1% (P = 0,022) para os pacientes que atingiram o desfecho primário composto. Os resultados também demonstraram redução significativa do risco no grupo tratado com losartana potássica em relação aos seguintes componentes individuais e combinados do desfecho primário: 25,3% de redução do risco de duplicação da creatinina sérica (P = 0,006), 28,6% de redução do risco de insuficiência renal terminal (P = 0,002), 19,9% de redução do risco de insuficiência renal terminal ou morte (P = 0,009) e 21% de redução do risco de duplicação da creatinina sérica ou de insuficiência renal terminal (P = 0,010). A taxa de morte por todas as causas não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Os desfechos secundários do estudo foram: alteração da proteinúria, taxa de progressão da nefropatia e o composto de morbimortalidade de causas cardiovasculares (hospitalização por insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, revascularização, acidente vascular cerebral, hospitalização por angina instável ou morte cardiovascular). Os resultados mostraram redução média de 34,3% do nível de proteinúria no grupo de losartana potássica (P < 0,001). O tratamento com losartana potássica reduziu a taxa de declínio da função renal durante a fase crônica do estudo em 13,9%, P = 0,003 (taxa média de declínio de 18,5%, P = 0,01), conforme medido pela recíproca da concentração sérica de creatinina. Não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu losartana potássica (247 eventos) e o grupo placebo (268 eventos) no desfecho composto de morbimortalidade cardiovascular, embora o estudo não tenha sido desenhado para detectar esse efeito.

Nesse estudo, losartana potássica em geral foi bem tolerado, conforme evidenciado pela incidência semelhante de descontinuações por efeitos adversos na comparação com o placebo.

Estudos ELITE I e ELITE II: no estudo ELITE, de 48 semanas de duração, que envolveu 722 pacientes com insuficiência cardíaca (Classes II-IV da New York Heart Association [NYHA]), não foram observadas diferenças no desfecho primário de disfunção renal persistente entre os pacientes que receberam losartana potássica e os que receberam captopril. A observação não esperada do benefício superior de losartana potássica na redução do risco de morte em relação ao captopril no estudo ELITE não foi confirmada no estudo de sobrevida definitivo, o ELITE II, descrito a seguir.

No ELITE II, estudo que envolveu pacientes com insuficiência cardíaca, desenhado para avaliar prospectivamente a mortalidade, comparou-se um esquema de 50 mg de losartana potássica em dose única diária (dose inicial de 12,5 mg titulada para 25 mg e 50 mg 1x/dia) a um esquema de 50 mg de captopril 3x/dia (dose inicial de 12,5 mg titulada para 25 mg e 50 mg 3x/dia). Nesse estudo (n = 3.152), pacientes com insuficiência cardíaca (Classes II-IV da NYHA) foram acompanhados durante dois anos aproximadamente (mediana de acompanhamento de 1,5 ano) para que se avaliasse se losartana potássica era superior ao captopril na redução da mortalidade por todas as causas. O desfecho primário não mostrou diferença estatisticamente significativa entre losartana potássica e captopril na redução da mortalidade por todas as causas (17,7% para losartana potássica e 15,9% para o captopril, P = 0,16). O desfecho secundário não mostrou diferença estatisticamente significativa na redução de morte súbita de origem cardíaca e/ou parada cardíaca com ressuscitação (9,0% para losartana potássica e 7,3% para captopril, P = 0,08). O desfecho terciário de mortalidade por todas as causas e/ou hospitalizações por todas as causas não mostrou diferença estatisticamente significativa entre losartana potássica e captopril (47,7% para losartana potássica e 44,9% para captopril, P = 0,18). Em geral, os outros desfechos de morbidade e de mortalidade, incluindo melhora da classe funcional de acordo com a classificação da NYHA, não foram diferentes entre os grupos de tratamento.

Nesses dois estudos clínicos controlados em pacientes com insuficiência cardíaca, losartana potássica em geral foi bem tolerado e seu perfil de tolerabilidade foi superior ao do captopril, conforme avaliado pela incidência significativamente mais baixa de descontinuações por efeitos adversos e incidência significativamente mais baixa de tosse.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia clínica

A losartana potássica, primeira de uma nova classe de agentes para o tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca, é um antagonista do receptor (tipo AT1) da angiotensina II. A losartana potássica também reduz o risco combinado de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda e oferece proteção renal para pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria.

Mecanismo de ação

A angiotensina II, um potente vasoconstritor, é o principal hormônio ativo do sistema renina-angiotensina e o maior determinante da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao receptor AT1 encontrado em muitos tecidos (por exemplo, músculo liso vascular, glândulas adrenais, rins e coração) e desencadeia várias ações biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e liberação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação de células musculares lisas. Foi identificado um segundo receptor da angiotensina II (subtipo AT2), mas sua função na homeostase cardiovascular é desconhecida.

A losartana é um composto sintético potente, ativo por via oral. De acordo com bioensaios de ligação e farmacologia, a losartana liga-se seletivamente ao receptor AT1. In vitro e in vivo, tanto a losartana como o seu metabólito ácido carboxílico farmacologicamente ativo (E-3174) bloqueiam todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da fonte ou da via de síntese. Diferentemente de alguns antagonistas peptídicos da angiotensina II, a losartana não apresenta efeitos agonistas.

A losartana liga-se seletivamente ao receptor AT1 e não se liga ou bloqueia outros receptores de hormônios ou canais iônicos importantes na regulação cardiovascular. Além disso, a losartana não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Consequentemente, os efeitos não relacionados diretamente ao bloqueio do receptor AT1, como a potencialização dos efeitos mediados pela bradicinina ou o desenvolvimento de edema (losartana: 1,7%; placebo: 1,9%), não estão associados à losartana.

Absorção

Após a administração oral, a losartana é bem absorvida e sofre metabolismo de primeira passagem, formando um metabólito ácido carboxílico ativo e outros metabólitos inativos. A biodisponibilidade sistêmica dos comprimidos de losartana é de aproximadamente 33%. As concentrações máximas médias de losartana e de seu metabólito ativo são atingidas em 1 hora e em 3 a 4 horas, respectivamente. Não houve efeito clinicamente significativo no perfil da concentração plasmática de losartana quando o fármaco foi administrado com uma refeição padrão.

Distribuição

Tanto a losartana como o seu metabólito ativo apresentam taxa de ligação a proteínas plasmáticas ≥ 99%, principalmente com a albumina. O volume de distribuição da losartana é de 34 litros. Estudos em ratos indicam que a losartana praticamente não atravessa a barreira hematoencefálica.

Metabolismo

Aproximadamente 14% da dose de losartana administrada por via intravenosa ou oral é convertida em seu metabólito ativo. Após a administração intravenosa ou oral de losartana potássica marcada com ^{14}C, a radioatividade plasmática circulante principal é atribuída à losartana e ao seu metabólito ativo. Observou-se conversão mínima de losartana ao seu metabólito ativo em aproximadamente 1% dos indivíduos estudados.

Além do metabólito ativo, são formados metabólitos inativos, incluindo dois principais, formados por hidroxilação da cadeia lateral butílica, e um secundário, um glucuronídeo N-2 tetrazol.

Eliminação

A depuração plasmática da losartana e a de seu metabólito ativo são de aproximadamente 600 mL/min e 50 mL/min, respectivamente. A depuração renal da losartana e a de seu metabólito ativo são de aproximadamente 74 mL/min e 26 mL/min, respectivamente. Quando a losartana é administrada por via oral, aproximadamente 4% da dose é excretada inalterada na urina e 6%, na forma de metabólito ativo. As farmacocinéticas da losartana e de seu metabólito ativo são lineares com doses de losartana potássica de até 200 mg, administradas por via oral.

Após a administração oral, as concentrações plasmáticas da losartana e de seu metabólito ativo diminuem poliexponencialmente, com meia-vida final de aproximadamente 2 horas e de 6 a 9 horas, respectivamente. Durante a administração da dose única diária de 100 mg, a losartana e o seu metabólito ativo não se acumulam significativamente no plasma.

Tanto a excreção biliar como a urinária contribuem para a eliminação de losartana e seus metabólitos. Após uma dose oral de losartana potássica marcada com ^{14}C em humanos, aproximadamente 35% da radioatividade é recuperada na urina e 58%, nas fezes. Após uma dose intravenosa de losartana potássica marcada com ^{14}C em humanos, aproximadamente 43% da radioatividade é recuperada na urina e 50%, nas fezes.

Farmacodinâmica

losartana

A losartana inibe as respostas pressoras sistólica e diastólica a infusões de angiotensina II. No pico, 100 mg de losartana potássica inibem essas respostas em aproximadamente 85%; 24 horas após a administração de doses únicas e múltiplas, a inibição é de cerca de 26%-39%.

Durante a administração de losartana, a remoção do feedback negativo da angiotensina II sobre a secreção de renina aumenta a atividade da renina plasmática, o que resulta em aumento da angiotensina II no plasma. Durante o tratamento crônico (6 semanas) de pacientes hipertensos com 100 mg/dia de losartana, foram observados aumentos nos níveis plasmáticos de angiotensina II de aproximadamente 2-3 vezes quando ocorreram concentrações plasmáticas máximas do fármaco. Em alguns pacientes, foram observados aumentos maiores, particularmente durante o tratamento de curto prazo (2 semanas). No entanto, a atividade anti-hipertensiva e a supressão da concentração plasmática da aldosterona foram aparentes em 2 e 6 semanas, indicando bloqueio efetivo do receptor de angiotensina II. Após a descontinuação da losartana, os níveis de atividade da renina plasmática (ARP) e da angiotensina II declinaram aos níveis anteriores ao tratamento em 3 dias.

Uma vez que a losartana é um antagonista específico do receptor de angiotensina II tipo AT1, esse composto não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Em um estudo que comparou os efeitos de 20 mg e de 100 mg de losartana potássica e de um inibidor da ECA nas respostas à angiotensina I, à angiotensina II e à bradicinina, a losartana demonstrou bloquear as respostas à angiotensina I e à angiotensina II sem afetar as respostas à bradicinina. Esse achado é compatível com o mecanismo de ação específico da losartana. Em contrapartida, o inibidor da ECA demonstrou bloquear as respostas à angiotensina I e aumentar as respostas à bradicinina sem alterar a resposta à angiotensina II, proporcionando assim uma diferenciação farmacodinâmica entre a losartana e os inibidores da ECA.

As concentrações plasmáticas de losartana e seu metabólito ativo e o efeito anti-hipertensivo da losartana crescem com o aumento da dose. Como a losartana e seu metabólito ativo são ambos antagonistas do receptor de angiotensina II, eles contribuem para o efeito anti-hipertensivo.

Em um estudo de dose única que incluiu indivíduos do sexo masculino sadios, a administração de 100 mg de losartana potássica, sob condições nutricionais com altos e baixos teores de sal, não alterou a taxa de filtração glomerular, o fluxo plasmático renal efetivo ou a fração de filtração. A losartana apresentou efeito natriurético que foi mais acentuado com uma dieta pobre em sal e que pareceu não estar relacionado à inibição da reabsorção inicial proximal de sódio. A losartana também aumentou de modo transitório a excreção urinária de ácido úrico.

Em pacientes hipertensos sem diabetes com proteinúria (≥ 2 g/24 horas) tratados durante 8 semanas, a administração de 50 mg de losartana potássica titulada para 100 mg reduziu significativamente a proteinúria em 42%. A excreção fracionária de albumina e de IgG também foi significativamente reduzida. Nesses pacientes, a losartana manteve a taxa de filtração glomerular e reduziu a fração de filtração.

Em hipertensas pós-menopáusicas tratadas durante 4 semanas, a losartana potássica na dose de 50 mg não apresentou efeito sobre os níveis renais ou sistêmicos de prostaglandina.

A losartana não teve efeito sobre os reflexos autonômicos e não teve efeitos sustentados sobre a norepinefrina plasmática.

A losartana potássica, administrada em doses únicas diárias de até 150 mg, não causou alterações clinicamente importantes nos níveis de triglicérides, colesterol total ou colesterol HDL de pacientes hipertensos em jejum. As mesmas doses de losartana não apresentaram efeito sobre os níveis de glicemia de jejum.

Em geral, a losartana reduziu os níveis séricos de ácido úrico (geralmente < 0,4 mg/dL), efeito que persistiu com a terapia crônica. Nos estudos clínicos controlados em pacientes hipertensos, não houve descontinuação de nenhum paciente em razão de elevações dos níveis séricos de creatinina ou de potássio.

Em um estudo de 12 semanas, de desenho paralelo, que incluiu pacientes com insuficiência ventricular esquerda (Classes Funcionais II-IV da NYHA), cuja maioria estava recebendo diuréticos e/ou digitálicos, a losartana potássica administrada em doses únicas diárias de 2,5 mg, 10 mg, 25 mg e 50 mg foi comparada ao placebo. As doses de 25 mg e 50 mg produziram efeitos hemodinâmicos e neuro-hormonais positivos, que foram mantidos durante todo o estudo. As respostas hemodinâmicas foram caracterizadas por aumento do índice cardíaco e reduções da pressão capilar pulmonar, resistência vascular sistêmica, pressão arterial sistêmica média e frequência cardíaca. A ocorrência de hipotensão nesses pacientes com insuficiência cardíaca foi relacionada à dose. Os resultados neuro-hormonais foram caracterizados por redução dos níveis circulantes de aldosterona e norepinefrina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A losartana potássica é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes do produto (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "COMPOSIÇÃO").

O uso concomitante de losartana potássica com produtos contendo alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus e insuficiência renal (TGF < 60 mL/min/1,73m^2) (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

A losartana potássica não deve ser administrada durante o segundo ou o terceiro trimestre de gestação (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Uso na gravidez e amamentação").

A losartana potássica é contraindicada para pacientes com insuficiência hepática grave (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Toxicidade fetal: o uso de fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina, durante o segundo e o terceiro trimestre da gravidez, diminui a função renal fetal e aumenta a morbidade, e a morte fetal e a neonatal. O oligoidrâmnio resultante pode estar associado com hipoplasia pulmonar e deformações ósseas fetais. As potenciais reações adversas neonatais incluem deformação craniana, anúria, hipotensão, insuficiência renal e morte. Quando a gravidez for detectada, losartana potássica deverá ser descontinuado o mais rápido possível (vide "Uso na gravidez e amamentação").

Hipersensibilidade: angioedema. Pacientes com histórico de angioedema (inchaço da face, dos lábios, da garganta e/ou língua) devem ser cuidadosamente monitorados (vide "REAÇÕES ADVERSAS").

Hipotensão e desequilíbrio hidroeletrolítico: hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose e após o aumento de dose, pode ocorrer em pacientes que apresentam depleção de volume e/ou depleção de sódio devido a terapia intensa com diuréticos, dieta com restrição de sal, diarreia ou vômito. Essas situações devem ser corrigidas antes da administração de losartana potássica ou deve-se utilizar dose inicial mais baixa (vide "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Desequilíbrio hidroeletrolítico: desequilíbrios hidroeletrolíticos são comuns em pacientes com comprometimento renal, com ou sem diabetes, e devem ser corrigidos. Em um estudo clínico que envolveu pacientes com diabetes tipo 2 e com nefropatia, a incidência de hipercalemia foi mais alta no grupo tratado com losartana potássica quando comparado ao grupo placebo (vide "REAÇÕES ADVERSAS"). Por isso, as concentrações plasmáticas de potássio, assim como os valores da depuração plasmática da creatinina, devem ser cuidadosamente monitoradas, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca e depuração plasmática da creatinina entre 30-50 mL/min.

O uso concomitante de losartana potássica e de agentes poupadores de potássio, suplementos de potássio e substitutos do sal que contenham potássio não é recomendado (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

O uso concomitante de outros medicamentos que possa aumentar o potássio sérico pode levar à hipercalemia (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Insuficiência hepática: com base nos dados de farmacocinética que demonstraram aumentos significativos das concentrações plasmáticas de losartana em pacientes com cirrose, deve-se considerar doses mais baixas para pacientes com histórico de insuficiência hepática. Não há experiência terapêutica sobre a losartana em pacientes com insuficiência hepática grave. Portanto, não é recomendada a administração de losartana em pacientes com insuficiência hepática grave (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacologia clínica", "CONTRAINDICAÇÕES" e "POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Insuficiência renal: como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram relatadas alterações na função renal (particularmente em pacientes cuja função renal é dependente do sistema renina-angiotensina-aldosterona como os pacientes com insuficiência cardíaca grave ou disfunção renal pré-existente). Assim como para outros fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o aumento nas taxas de ureia sanguínea e de creatinina sérica também foi relatado em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de rim único. Essas alterações da função renal podem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento. A losartana deve ser usada com cuidado em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de rim único.

O uso concomitante de losartana e inibidores da ECA demonstrou comprometer a função renal. Portanto, não é recomendado o uso concomitante (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Insuficiência cardíaca: em pacientes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal, há – assim como com outros fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina – um risco de hipotensão arterial grave e insuficiência renal (geralmente aguda).

Não há experiência terapêutica suficiente sobre a losartana em pacientes com insuficiência cardíaca concomitante com insuficiência renal grave, em pacientes com insuficiência cardíaca grave (Classe IV da NYHA), assim como em pacientes com insuficiência cardíaca e arritmia cardíaca sintomática que ameaça

a vida. Desta forma, a losartana deve ser utilizada com cautela nesses pacientes. A combinação de losartana com um betabloqueador deve ser utilizada com cautela (vide "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacodinâmica").

Transplante renal: não há dados sobre pacientes que tiveram um transplante de rim recente.

Hiperaldosteronismo primário: pacientes com hiperaldosteronismo primário geralmente não respondem a medicamentos anti-hipertensivos cuja ação se dá através da inibição do sistema renina-angiotensina. Assim sendo, o uso de losartana nesses pacientes não é recomendado.

Doença cardíaca coronariana e doença vascular cerebral: assim como com outros agentes anti-hipertensivos, a diminuição excessiva da pressão arterial em pacientes com isquemia cardiovascular ou doença vascular cerebral pode resultar em infarto do miocárdio ou derrame.

Estenose de valva aórtica e mitral e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva: assim como com outros vasodilatadores, recomenda-se atenção especial em pacientes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona: há evidências de que o uso concomitante de inibidor da ECA, antagonista de receptor da angiotensina II ou alisquireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e diminui a função renal (incluindo insuficiência renal aguda). Portanto, o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona pelo uso combinado de inibidor da ECA, antagonista de receptor da angiotensina II ou alisquireno não é recomendado (vide "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS").

Se a terapia utilizando o bloqueio duplo for considerada absolutamente necessária, esta deve ocorrer apenas com a supervisão de um especialista e com monitoramento constantemente da função renal, dos eletrólitos e da pressão sanguínea. Inibidores da ECA e antagonistas de receptor da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

Excipientes: este medicamento contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactose de Lapp ou má-absorção da glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Uso na gravidez e amamentação: categoria de risco na gravidez: D. **Os fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar danos e morte ao feto em desenvolvimento. Quando houver confirmação de gravidez, o tratamento com losartana potássica deverá ser descontinuado o mais rapidamente possível.**

O uso da losartana não é recomendado durante o primeiro trimestre de gravidez. O uso da losartana é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestre de gestação (vide "CONTRAINDICAÇÕES").

A evidência epidemiológica relacionada ao risco de teratogenicidade após a exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gestação não foi conclusiva; entretanto, um leve aumento neste risco não pode ser descartado. Apesar de não haver dados epidemiológicos controlados sobre o risco com antagonistas de receptor da angiotensina II, riscos similares podem existir para esta classe de fármaco.

A losartana não deve ser iniciada durante a gestação a não ser que a terapia com antagonistas de receptor da angiotensina II seja considerada essencial. Pacientes que planejam engravidar devem ter seu tratamento alterado para um tratamento anti-hipertensivo alternativo que possua perfil de segurança estabelecido para o uso durante a gestação. Quando a gravidez for identificada o tratamento com losartana deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, um tratamento alternativo deve ser iniciado.

Sabe-se que a exposição à terapia com antagonistas de receptor da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestre induz fetotoxicidade em humanos (diminuição da função renal, oligoidrâmnio e retardo na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão e hipercalemia).

Se ocorrer exposição à losartana durante o segundo ou terceiro trimestre de gestação é recomendada a realização de ultrassonografia para avaliação da função renal e do crânio.

Recém-nascidos cujas mães tomaram losartana devem ser observados cuidadosamente para hipotensão (vide "CONTRAINDICAÇÕES").

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

Amamentação: uma vez que não há informações referentes ao uso de losartana durante a amamentação, seu uso não é recomendado neste período. Durante a amamentação recomenda-se utilizar um tratamento alternativo que possua perfil de segurança melhor estabelecido, especialmente se o lactente for recém-nascido ou prematuro.

Uso pediátrico: recém-nascidos com histórico de exposição in utero a losartana potássica: caso ocorra oligúria ou hipotensão, dar prioridade para a manutenção da pressão arterial e a perfusão renal. Exsanguineotransfusões ou diálise podem ser necessárias como um meio de reverter a hipotensão e/ou substituir a função renal comprometida.

A segurança e a eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas.

Uso em idosos: nos estudos clínicos, não houve diferença relacionada à idade nos perfis de eficácia e segurança da losartana.

Outras advertências e precauções: assim como observado com os inibidores da enzima conversora da angiotensina, a losartana e outros antagonistas da angiotensina são aparentemente menos efetivos na redução da pressão sanguínea em pacientes negros, possivelmente devido a uma maior prevalência de baixo nível de renina nessa população.
Dirigir e operar máquinas: não foram feitos estudos para avaliar os efeitos de losartana potássica na habilidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, deve-se considerar que tontura ou sonolência podem ocorrer ocasionalmente quando o paciente está recebendo terapia anti-hipertensiva, em particular quando está iniciando o tratamento ou quando tem a dose aumentada. Por isso, recomenda-se cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas durante o uso de losartana potássica.
Atenção: Contém lactose, este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.
Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nos estudos clínicos de farmacocinética realizados com hidroclorotiazida, digoxina, varfarina, cimetidina, fenobarbital, cetoconazol e eritromicina, não foram identificadas interações medicamentosas de importância clínica. Houve relatos de redução dos níveis do metabólito ativo pela rifampicina e pelo fluconazol. Não foram avaliadas as consequências clínicas dessas interações.
A exemplo do que ocorre com outros fármacos que bloqueiam a angiotensina II ou os seus efeitos, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (como espironolactona, triantereno e amilorida), suplementos de potássio, substitutos do sal que contenham potássio, ou outros medicamentos que possam aumentar o potássio sérico (por exemplo, produtos que contenham trimetoprima) pode resultar em aumento do potássio sérico.
A exemplo de outros fármacos que afetam a excreção de sódio, a excreção de lítio pode ser reduzida. Por isso, deve-se monitorar com cautela os níveis séricos do lítio, caso sais de lítio sejam administrados concomitantemente a antagonistas de receptores de angiotensina II.
Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo os inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores da COX-2), podem reduzir o efeito de diuréticos e outros medicamentos anti-hipertensivos. Por isso, o efeito anti-hipertensivo de antagonistas de receptores da angiotensina II ou inibidores da ECA pode ser atenuado pelos AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2.
Para alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes idosos ou hipovolêmicos, incluindo aqueles em terapia diurética) que estão em tratamento com fármacos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da COX-2, a administração concomitante de antagonistas de receptores da angiotensina II ou inibidores da ECA pode resultar em maior deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Esses efeitos são usualmente reversíveis, portanto, a combinação deve ser administrada com cautela a pacientes com comprometimento da função renal.
Dado do estudo clínico demonstrou que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas de receptor da angiotensina II ou alisquireno está associado com uma frequência maior de reações adversas tais como hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparado com o uso de apenas um agente que atua no sistema renina-angiotensina-aldosterona (vide “CONTRAINDICAÇÕES” e “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
O suco de toranja contém componentes que inibem as enzimas CYP 450 e podem diminuir a concentração do metabolito ativo de losartana potássica, o que pode reduzir o efeito terapêutico. O consumo de suco de toranja deve ser evitado durante o tratamento com losartana potássica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
A losartana potássica de 50 mg: comprimido revestido na cor branca, circular, biconvexo e monossectado.
A losartana potássica de 100 mg: comprimido revestido na cor branca, circular e biconvexo.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

O comprimido revestido de 50 mg após partido deve ser mantido em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) e consumido dentro de 24 horas.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A losartana potássica pode ser administrado com ou sem alimentos.

A losartana potássica pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos.

Hipertensão

Para a maioria dos pacientes, a dose usual inicial e de manutenção é de 50 mg uma vez ao dia. O efeito anti-hipertensivo máximo é alcançado 3 a 6 semanas após o início do tratamento. Alguns pacientes podem obter benefício adicional se a dose for aumentada para 100 mg uma vez ao dia.

Para pacientes com depleção de volume intravascular (por exemplo, pacientes tratados com altas doses de diuréticos), deve ser considerada uma dose inicial de 25 mg uma vez ao dia (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Não há necessidade de ajuste posológico inicial para pacientes idosos ou para pacientes com insuficiência renal, inclusive para pacientes em diálise.

Deve ser considerada a utilização de uma dose mais baixa para pacientes com histórico de insuficiência hepática (vide "CONTRAINDICAÇÕES" e "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda

A dose usual inicial de losartana potássica é de 50 mg uma vez ao dia. Uma dose baixa de hidroclorotiazida deve ser adicionada e/ou a dose de losartana potássica deve ser elevada para 100 mg uma vez ao dia com base na resposta da pressão arterial.

Insuficiência cardíaca

A dose inicial de losartana potássica para pacientes com insuficiência cardíaca é de 12,5 mg uma vez ao dia. Geralmente, a dose deve ser titulada a intervalos semanais (isto é, 12,5 mg/dia, 25 mg/dia, 50 mg/dia) até a dose usual de manutenção de 50 mg uma vez ao dia de acordo com a tolerabilidade do paciente.

Proteção renal em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria

A dose usual inicial é de 50 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia com base na resposta da pressão arterial. A losartana potássica pode ser administrada com outros agentes anti-hipertensivos (por exemplo, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, alfa ou betabloqueadores e agentes de ação central) e também com insulina e outros agentes hipoglicemiantes comumente utilizados (como sulfonilureias, glitazonas e inibidores da glucosidase).

O comprimido revestido de 100 mg não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências de eventos adversos são classificadas de acordo com as seguintes categorias: Muito comum (> 1/10), Comum (> 1/100, < 1/10), Incomum (> 1/1.000, < 1/100), Raro (> 1/10.000, < 1/1.000), Muito Raro (< 1/10.000) e Desconhecido (não puderam ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Em estudos clínicos controlados sobre hipertensão essencial, a reação adversa mais comum em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda e com insuficiência cardíaca crônica, assim como em hipertensos com diabetes mellitus tipo 2 com doença renal, foi tontura.

Tabela 1. Frequência das reações adversas identificadas durante os estudos clínicos controlados com placebo e a experiência pós-comercialização

Reações adversas		**Frequência das reações adversas por indicação**			**Outros**
	Hipertensão	**Hipertensão com hipertrofia ventricular esquerda**	**Insuficiência cardíaca crônica**	**Hipertensão e diabetes tipo 2 com doença renal**	**Experiência pós-comercialização**
Alterações do sangue e sistema linfático					
Anemia			Comum		Desconhecido
Trombocitopenia					Desconhecido
Alterações do sistema imune					
Reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas, angioedema[1] e vasculite[2]					Raro
Alterações psiquiátricas					
Depressão					Desconhecido
Alterações do sistema nervoso					

Tontura	Comum	Comum	Comum	Comum	
Sonolência	Incomum				
Cefaleia	Incomum		Incomum		
Distúrbios do sono	Incomum				
Parestesia			Raro		
Enxaqueca					Desconhecido
Disgeusia					Desconhecido
Alterações do ouvido e labirinto					
Vertigem	Comum	Comum			
Zumbido					Desconhecido
Alterações cardíacas					
Palpitações	Incomum				
Angina *pectoris*	Incomum				
Síncope			Raro		
Fibrilação atrial			Raro		
Acidente vascular cerebral			Raro		
Alterações vasculares					
Hipotensão (ortostática) (incluindo efeitos ortostáticos relacionados à dose)[3]	Incomum		Comum	Comum	
Alterações respiratórias, torácicas e mediastinais					
Dispneia			Incomum		
Tosse			Incomum		Desconhecido
Alterações gastrintestinais					
Dor abdominal	Incomum				
Constipação	Incomum				
Diarreia			Incomum		Desconhecido
Náusea			Incomum		
Vômito			Incomum		
Alterações hepáticas					
Pancreatite					Desconhecido
Hepatite					Raro
Anormalidades no funcionamento do fígado					Desconhecido
Alterações de pele e tecido subcutâneo					
Urticária			Incomum		Desconhecido
Prurido			Incomum		Desconhecido
Erupção cutânea	Incomum		Incomum		Desconhecido
Fotossensibilidade					Desconhecido
Eritrodermia					Desconhecido
Alterações no musculoesquelético e nos tecidos conectivos					
Mialgia					Desconhecido
Artralgia					Desconhecido
Rabdomiólise					Desconhecido
Alterações renais e urinárias					
Insuficiência renal			Comum		
Falência renal			Comum		
Alterações do sistema reprodutivo e das mamas					
Disfunção erétil/impotência					Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local da administração					
Astenia	Incomum	Comum	Incomum	Comum	

Fadiga	Incomum	Comum	Incomum	Comum	
Edema	Incomum				
Mal-estar					Desconhecido
Investigações					
Hipercalemia	Comum		Incomum[4]	Comum[5]	
Aumento da alanina-aminotransferase (ALT)[6]	Raro				
Aumento da ureia, da creatinina sérica e do potássio sérico no sangue			Comum		
Hiponatremia					Desconhecido
Hipoglicemia				Comum	

[1] Incluindo edema de laringe e glote, face, lábios, faringe e/ou língua (que causem obstrução de vias aéreas); alguns pacientes relataram histórico de angioedema com a administração de outros medicamentos, incluindo inibidores da ECA. Angioedema intestinal foi relatado em pacientes tratados com antagonistas dos receptores da angiotensina II, incluindo alguns casos com losartana.
[2] Incluindo púrpura de Henoch-Schönlein.
[3] Especialmente em pacientes com depleção intravascular (por exemplo, pacientes com insuficiência cardíaca grave ou sob tratamento com altas doses de diuréticos).
[4] Comum em pacientes que receberam 150 mg de losartana em vez de 50 mg.
[5] Em estudo clínico que incluiu pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia, 9,9% dos pacientes tratados com losartana em comprimidos e 3,4% dos que receberam placebo desenvolveram hipercalemia > 5,5 mmol/L.
[6] Geralmente resolvido com a descontinuação do tratamento.
As seguintes reações adversas adicionais ocorreram mais frequentemente em pacientes que receberam losartana do que em pacientes que receberam placebo (frequência desconhecida): dor nas costas, infecção do trato urinário e sintomas parecidos com os da gripe.

Alterações renais e urinárias
Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, mudanças no funcionamento dos rins (incluindo falência renal) foram reportadas em pacientes em risco, essas alterações na função renal devem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Achados de exames laboratoriais
Em estudos clínicos controlados, alterações nos parâmetros laboratoriais de significância clínica com a administração de losartana potássica foram raramente reportadas.

Creatinina e nitrogênio ureico sanguíneo
Aumentos discretos no nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) ou na creatinina sérica foram observados em menos de 0,1% dos pacientes com hipertensão essencial tratados apenas com losartana potássica (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Insuficiência renal").

Hemoglobina e hematócrito
Diminuições discretas na hemoglobina e do hematócrito (média de diminuição de aproximadamente 0,11 grama por cento e 0,09 por cento de volume, respectivamente) ocorreram com frequência em pacientes tratados apenas com losartana potássica, mas raramente tiveram importância clínica. Nenhum paciente abandonou o tratamento devido a anemia.

Testes de função hepática
Ocorreram elevações ocasionais das enzimas hepáticas e/ou da bilirrubina sérica. Dentre os pacientes com hipertensão essencial tratados apenas com losartana potássica, um paciente (< 0,1%) descontinuou o tratamento devido a essa reação adversa laboratorial.

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

10. SUPERDOSE
Os dados disponíveis sobre superdose em humanos são limitados. As manifestações mais prováveis de superdose seriam hipotensão e taquicardia; bradicardia poderia ocorrer por estimulação parassimpática (vagal). Se ocorrer hipotensão sintomática, deve-se instituir tratamento de suporte.
Nem a losartana nem o seu metabólito ativo podem ser removidos da circulação por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.
III - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.0583.0828

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 45.992.062/0001-65
Indústria Brasileira

Produzido por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

Ou

Produzido por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC: 0800 747 60 00



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 17/12/2024.

bula-prof-330226-GER-v2

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. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
07/12/2016	2569481/16-2	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicado no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg e de 100 mg.
05/07/2018	0536135/18-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	**VP:** 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS **VPS:** 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg e de 100 mg.
30/07/2018	0606127/18-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	11022 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de	NA	III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg e de 100 mg.

					liberação convencional				
05/04/2019	0311060/19-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2016	2555772/16-6	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE	16/04/2018	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg
25/06/2021	24664622/14-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg e de 100 mg.
16/09/2021	3671275/21-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg. Embalagem com 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 60, 70*, 90* e 500** comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 100 mg. Embalagem com 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 60, 70*, 90* e 500** comprimidos revestidos. *Embalagem fracionada **Embalagem hospitalar
17/01/2022	0218692/22-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	Comprimidos revestidos de 50 mg. Embalagem com 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 60, 70*, 90* e 500** comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 100 mg. Embalagem com 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 60, 70*, 90*

									e 500** comprimidos revestidos. *Embalagem fracionada **Embalagem hospitalar
30/09/2024	1341961/24-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP	Comprimidos revestidos de 50 mg. Embalagem com 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 60, 70*, 90* e 500** comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 100 mg. Embalagem com 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 60, 70*, 90* e 500** comprimidos revestidos. *Embalagem fracionada **Embalagem hospitalar
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III – DIZERES LEGAIS	VPS	
02/2025	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimidos revestidos de 50 mg. Embalagem com 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 60, 70*, 90* e 500** comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 100 mg. Embalagem com 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 60, 70*, 90* e 500** comprimidos revestidos. *Embalagem fracionada **Embalagem hospitalar
							9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	

cloridrato de metoclopramida

Belfar Ltda.

Solução oral gotas

4 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de metoclopramida
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Solução gotas
Embalagem contendo 1 frascos com 10 mL.
Embalagem hospitalar contendo 25 ou 50 frascos com 10 mL.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL (21 gotas) contém:
cloridrato de metoclopramida monoidratado ..... 4,20 mg*
*equivalente a 4 mg de cloridrato de metoclopramida anidro
veículo q.s.p. .....1 mL
Veículo: ácido cítrico, citrato de sódio, sacarina sódica, ciclamato de sódio, metabissulfito de sódio, metilparabeno, propilparabeno, corante amarelo crepúsculo, álcool etílico, água purificada.
Cada gota equivale a 0,19 mg de cloridrato de metoclopramida anidro.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado ao tratamento de:
- Distúrbios da motilidade gastrintestinal;
- Náuseas e vômitos de origem central e periférica (cirurgias, doenças metabólicas e infecciosas, secundárias à medicamentos).

Este medicamento é utilizado também para facilitar os procedimentos radiológicos do trato gastrintestinal.

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 do 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
Este medicamento 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 gastrintestinal 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.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1776 de 7280

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

Este medicamento 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 gastrintestinal seja perigosa, como por exemplo, na presença de hemorragia gastrintestinal, obstrução mecânica ou perfuração gastrintestinal;
- Em pacientes epiléticos ou que estejam recebendo outros fármacos que possam causar reações extrapiramidais, uma vez que a frequência e intensidade destas reações podem ser aumentadas;
- Em pacientes com feocromocitoma suspeita ou confirmada, 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 ou agonistas dopaminérgicos devido a um antagonismo mútuo.
- Doença de Parkinson;
- Histórico conhecido de metemoglobinemia com metoclopramida ou deficiência de NADH citocromo b5 redutase.

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.
Este medicamento contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, inclusive sintomas anafiláticos e episódios asmáticos menos severos ou com risco de morte em pessoas susceptíveis. A prevalência da sensibilidade aos sulfitos na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade aos sulfitos ocorre mais frequentemente em pacientes asmáticos do que em não asmáticos.
Atenção: Contém o corante amarelo crepúsculo que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Podem ocorrer 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 fármacos anticolinérgicas, antiparkinsonianos 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 oculógiras, protrusão rítmica da língua, fala do tipo bulbar ou trismo.
O tratamento com metoclopramida não deve exceder 3 meses devido ao risco de discinesia tardia.
Respeite o intervalo de tempo ao menos 6 horas, especificado no item “posologia”, entre cada administração de metoclopramida, mesmo em casos de vômito e rejeição da dose, de forma a evitar superdose.
A metoclopramida não é recomendada em pacientes epiléticos, visto que as benzamidas podem diminuir o limiar epilético.
Como com neurolépticos, pode ocorrer Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) caracterizada por hipertermia, distúrbios extrapiramidais, instabilidade nervosa autonômica e elevação de CPK. Portanto, deve-se ter cautela se ocorrer febre, um dos sintomas da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), e a administração de metoclopramida deve ser interrompida se houver suspeita da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM).
Pacientes sob terapia prolongada devem ser reavaliados periodicamente.
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 frequente em pacientes asmáticos do que em não-asmáticos.
Em pacientes com deficiência hepática ou renal é recomendada diminuição da dose (vide “Posologia e Modo de Usar”).
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.
A metoclopramida pode induzir Torsade de Pointes, portanto, recomenda-se cautela em pacientes que apresentam fatores de risco conhecidos para prolongamento do intervalo QT, isto é:

- Desiquilíbrio eletrolítico não corrigido (por exemplo, hipocalemia e hipomagnesemia).
- Síndrome do intervalo QT longo.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1777 de 7280

– Bradicardia.
Uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos Classes IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos (vide “Reações Adversas”).

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. Devido às suas propriedades farmacológicas, assim como outras benzamidas, caso a metoclopramida seja administrada antes do parto, distúrbios extrapiramidais no recém-nascido não podem ser excluídos. A metoclopramida é excretada pelo leite materno e reações adversas no bebê não podem 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 ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais
Pacientes idosos
A ocorrência de discinesia tardia tem sido relatada em pacientes idosos tratados por períodos prolongados. Deve-se considerar redução da dose em pacientes idosos com base na função renal ou hepática e fragilidade geral.
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”).
Para combinação de metoclopramida
O uso em crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos 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, consequentemente, 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
Em pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina ≤ 15mL/min), a dose diária deve ser reduzida em 75%.
Em pacientes com insuficiência renal moderada a severa (*clearance* de creatinina de 15 – 60mL/min), a dose diária deve ser reduzida em 50%.
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.
Uso em pacientes com insuficiência hepática
Em pacientes com insuficiência hepática severa, a dose deve ser reduzida em 50%.
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.

Este medicamento contém metabissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, inclusive sintomas anafiláticos e episódios asmáticos menos severos ou com risco de morte em pessoas susceptíveis. A prevalência da sensibilidade aos sulfitos na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade aos sulfitos ocorre mais frequentemente em pacientes asmáticos do que em não asmáticos.
Atenção: Contém o corante amarelo crepúsculo que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

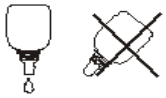
https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1778 de 7280

Combinação contraindicada: levodopa ou agonistas dopaminérgicos 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;
- Devido aos efeitos procinéticos da metoclopramida, a absorção de certos fármacos pode estar modificada;
- Digoxina: metoclopramida diminui a biodisponibilidade da digoxina. É necessária a cuidadosa monitoração da concentração plasmática da digoxina;
- Ciclosporina: metoclopramida aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina. É necessário cuidado com a monitorização da concentração plasmática da ciclosporina;
- Inibidores potentes da CYP2D6 tal como fluoxetina. Os níveis de exposição de metoclopramida são aumentados quando coadministrado com inibidores potentes da CYP2D6 como a fluoxetina.

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
Conservar em temperatura ambiente (15 a 30ºC). Proteger da luz.
Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.
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 límpida e amarela.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Uso em adultos:
Solução oral gotas: 53 gotas, 3 vezes ao dia, via oral, 10 minutos antes das refeições.
1. Retire a tampa do frasco.
2. Incline o frasco a 90° (posição vertical, conforme figura).
3. Goteje a quantidade recomendada e feche o frasco após o uso.



Não há estudos dos efeitos de metoclopramida administrada por vias não recomendadas.
Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.
Populações especiais
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, consequentemente, 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
A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:
Reação muito comum (≥ 10%)
Reação comum (≥ 1% e <10%)

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1779 de 7280

Reação incomum (≥ 0,1% e <1%)
Reação rara (≥ 0,01% e < 0,1%)
Reação muito rara (< 0,01%)
Desconhecido: não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis.

Sistema nervoso
Muito comum: sonolência.
Comum: sintomas extrapiramidais, mesmo após administração de dose única do fármaco, principalmente em crianças e adultos jovens (vide "Advertências e Precauções"), síndrome parkinsoniana, acatisia.
Incomum: distonia e discinesia agudas, diminuição do nível de consciência.
Raro: convulsões.
Desconhecido: discinesia tardia, durante ou após tratamento prolongado, principalmente em pacientes idosos (vide "Advertências e Precauções"), Síndrome Neuroléptica Maligna.

Distúrbios psiquiátricos
Comum: depressão.
Incomum: alucinação.
Raro: confusão.
Desconhecido: ideias suicidas.

Distúrbios gastrintestinal
Comum: diarreia.

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo
Desconhecido: metemoglobinemia, que pode estar relacionada a deficiência do NADH citocromo b5 redutase, principalmente em neonatos (vide "Advertências e Precauções").
Sulfaemoglubinemia, principalmente com administração concomitante de altas doses de medicamento libertadores de enxofre.

Distúrbios endócrinos*
Incomum: amenorreia, hiperprolactinemia.
Raro: galactorreia.
Desconhecido: ginecomastia.
*Problemas endócrinos durante tratamento prolongado relacionados com hiperprolactinemia (amenorreia, galactorreia, ginecomastia).

Distúrbios gerais ou no local da administração
Comum: astenia.
Incomum: hipersensibilidade.
Desconhecido: reações anafiláticas (incluindo choque anafilático particularmente com a formulação intravenosa).

Distúrbios cardíacos
Incomum: bradicardia, particularmente com a formulação intravenosa.
Desconhecido: bloqueio atrioventricular particularmente com a formulação intravenosa, parada cardíaca, ocorrendo logo após o uso da solução injetável a qual pode ser subsequente a bradicardia (vide "Posologia e Modo de Usar – Administração"). Aumento da pressão sanguínea em pacientes com ou sem feocromocitoma (vide Contraindicações).
Prolongamento do intervalo QT e Torsade de pointes (vide "Quando não devo usar este medicamento?").

Distúrbios vasculares
Comum: hipotensão especialmente com a formulação intravenosa.
Incomum: choque, síncope após uso injetável.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas
Podem ocorrer reações extrapiramidais e sonolência, diminuição do nível de consciência, confusão e alucinações.

Gerenciamento
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.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1780 de 7280

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

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0571.0165
Registrado e produzido por: Belfar Ltda.
CNPJ: 18.324.343/0001-77
Rua Alair Marques Rodrigues, nº 516, Belo Horizonte (MG) – CEP 31.560-220
SAC: 0800 031 0055

Venda sob prescrição

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/08/2022.



https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1781 de 7280

Anexo B

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	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
11/05/2021	1815282/21-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VPS	– 4,0 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML – 4,0 MG/ML SOL OR CT 25 FR PLAS OPC GOT X 10 ML – 4,0 MG/ML SOL OR CT 50 FR PLAS OPC GOT X 10 ML X 10ML
14/05/2021	1863409/21-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Fonte	VPS	– 4,0 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML – 4,0 MG/ML SOL OR CT 25 FR PLAS OPC GOT X 10 ML – 4,0 MG/ML SOL OR CT 50 FR PLAS OPC GOT X 10 ML X 10ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/07/2023	0777933/23-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS SÍMBOLO DE RECICLAGEM	VPS	– 4,0 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML – 4,0 MG/ML SOL OR CT 25 FR PLAS OPC GOT X 10 ML – 4,0 MG/ML SOL OR CT 50 FR PLAS OPC GOT X 10 ML X 10ML
29/02/2024	Gerado no momento do peticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	4. CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	– 4,0 MG/ML SOL OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML – 4,0 MG/ML SOL OR CT 25 FR PLAS OPC GOT X 10 ML – 4,0 MG/ML SOL OR CT 50 FR PLAS OPC GOT X 10 ML

cloridrato de metoclopramida

Belfar Ltda.

Comprimido

10 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de metoclopramida
Medicamento Genérico. Lei nº 9787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Comprimido 10 mg
Embalagem contendo 20 comprimidos.
Embalagem contendo 500, 1000 ou 2000 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
cloridrato de metoclopramida monoidratada ..... 10,53 mg*
*equivalente a 10mg de cloridrato de metoclopramida anidro.
excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: celulose microcristalina, lactose, amido pré gelatinizado, dióxido de silício, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento é destinado ao tratamento de:
– Náuseas e vômitos de origem central e periférica (cirurgias, doenças metabólicas e infecciosas, secundárias a medicamentos).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia e a segurança antiemética de cloridrato de metoclopramida – 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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
(1) Strum S.B. et al.1982
(2) Grumberg et al. 1984
(3) AnthonyL.B. et al.1986

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 gastrintestinal 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.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1785 de 7280

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 à metoclopramida ou a qualquer componente da fórmula;
- Em que a estimulação da motilidade gastrintestinal seja perigosa, como por exemplo, na presença de hemorragia gastrintestinal, obstrução mecânica ou perfuração gastrintestinal;
- Em pacientes com histórico de discinesia tardia induzida por neurolépticos ou metoclopramida;
- Em pacientes com feocromocitoma suspeita ou confirmada, pois pode desencadear crise hipertensiva, devido à provável liberação de catecolaminas do tumor. Esta crise hipertensiva pode ser controlada com fentolamina;
- Em combinação com levodopa ou agonistas dopaminérgicos devido a um antagonismo mútuo (vide "**Interações Medicamentosas**");
- Doença de Parkinson;
- Histórico conhecido de metemoglobinemia com metoclopramida ou deficiência de NADH citocromo-b5 redutase;
- 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.

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 (vide "Advertências e Precauções").
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.
Atenção: Contém lactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Podem ocorrer 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 fármacos anticolinérgicos, antiparkinsonianos 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 oculógiras, 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, especialmente em idosos (vide **"Reações Adversas"**).
Respeite o intervalo de tempo ao menos 6 horas especificado no item **"Posologia"**, entre cada administração de metoclopramida, mesmo em casos de vômito e rejeição da dose, de forma a evitar superdose.
A metoclopramida não é recomendada em pacientes epiléticos, visto que as benzamidas podem diminuir o limiar epilético.
Em pacientes com deficiência hepática ou renal é recomendada diminuição da dose (vide **"Posologia e Modo de Usar"**).
Como com neurolépticos, pode ocorrer Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) caracterizada por hipertermia, distúrbios extrapiramidais, instabilidade nervosa autonômica e elevação de CPK. Portanto, deve-se ter cautela se ocorrer febre, 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.
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.
A metoclopramida pode induzir Torsade de Pointes, portanto, recomenda-se cautela em pacientes que apresentam fatores de riscos conhecidos para prolongamento do intervalo QT, isto é:
- Desequilíbrio eletrolítico não corrigido (por exemplo, hipocalemia e hipomagnesemia),
- Síndrome do intervalo QT longo,

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1786 de 7280

– Bradicardia.

Uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT (por exemplo, antiarrítmicos Classe IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos) (vide **"Reações Adversas"**).

Gravidez e lactação

– **Gravidez**
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. Devido às suas propriedades farmacológicas, assim como outras benzamidas, caso a metoclopramida seja administrada antes do parto, distúrbios extrapiramidais no recém-nascido não podem ser excluídos.

– **Lactação**
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

– **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").

– **Para combinações de metoclopramida**
O uso em crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos não é recomendado.

– **Pacientes idosos**
A ocorrência de discinesia tardia tem sido relatada em pacientes idosos tratados por períodos prolongados. Deve-se considerar redução da dose em pacientes idosos com base na função renal ou hepática e fragilidade geral.

– **Uso em pacientes com insuficiência hepática**
Em paciente com insuficiência hepática severa, a dose deve ser reduzida em 50%.

– **Uso em pacientes com insuficiência renal**
Em pacientes com insuficiência renal severa ("*clearance*" de creatinina ≤ 15mL/min), a dose diária deve ser reduzida em 75%.
Em pacientes com insuficiência renal moderada a severa ("*clearance*" de creatinina de 15 – 60mL/min), a dose diária deve ser reduzida em 50%).

– **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, consequentemente, a porcentagem de absorção de substâncias, a dose de insulina e o tempo de administração podem necessitar de ajustes nesses pacientes.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1787 de 7280

– **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.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Combinação contraindicada: levodopa ou agonistas dopaminérgicos 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: ambos têm 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.
- Medicamentos serotoninérgicos: o uso de metoclopramida com medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRSs) podem aumentar o risco ou síndrome serotoninérgica.
- Devidos aos efeitos procinéticos da metoclopramida, a absorção de certos fármacos pode estar modificada.
- Digoxina: metoclopramida diminui a biodisponibilidade da digoxina. É necessária cuidadosa monitorização da concentração plasmática da digoxina.
- Ciclosporina: metoclopramida aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina. São necessários cuidados com a monitorização da concentração plasmática da ciclosporina.
- Inibidores potentes da CYP2D6, tal como a fluoxetina: os níveis de exposição de metoclopramida são aumentados quando coadministrado com inibidores potentes da CYP2D6 como, por exemplo, a fluoxetina.
- Rifampicina: após a administração repetida de uma dose de 600 mg de rifampicina, a rifampicina demonstrou diminuir a exposição à metoclopramida em indivíduos saudáveis em 68% conforme medido pela área sob a curva (AUC) e diminuir a concentração sérica máxima (Cmax) em 35%.

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 30ºC) Proteger da luz e umidade.
Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Características físicas e organolépticas: comprimido circular, sulcado e branco
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1788 de 7280

O comprimido deve ser ingerido com líquido, por via oral.

Uso em adultos
Cloridrato de metoclopramida 10 mg: 1 comprimido, 3 vezes ao dia, via oral, 30 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.

A dose máxima diária máxima recomendada é 30 mg.

A duração máxima recomendada do tratamento são 5 dias.

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, consequentemente, 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
A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:
Reação muito comum (≥ 10%)
Reação comum ((≥ 1% e < 10%)
Reação incomum (≥ 0,1% e < 1%)
Reação rara (≥ 0,01% e < 0,1%)
Reação muito rara (< 0,01%)
Desconhecido: não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis

Sistema nervoso
Muito comum: sonolência.
Comum: sintomas extrapiramidais mesmo após administração de dose única do fármaco, particularmente em crianças e adultos jovens (vide **"Advertências e Precauções"**), síndrome parkinsoniana, acatisia.
Incomum: distonia (incluindo distúrbios visuais e crises oculogíricas) e discinesia agudas, diminuição do nível de consciência.
Raro: convulsões.
Desconhecido: discinesia tardia, durante ou após tratamento prolongado, principalmente em pacientes idosos (vide **"Advertências e Precauções"**), Síndrome Neuroléptica Maligna.

Distúrbios psiquiátricos
Comum: depressão.
Incomum: alucinação.
Raro: confusão.
Desconhecido: ideias suicidas.

Distúrbio gastrintestinal
Comum: diarreia.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1789 de 7280

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo
Desconhecido: metemoglobinemia, a qual pode estar relacionada à deficiência de NADH citocromo-b5 redutase, principalmente em neonatos (vide **"Advertências e Precauções"**).
Sulfaemoglubinemia, principalmente com administração concomitante de altas doses de medicamentos liberadores de enxofre.

Distúrbios endócrinos*
Incomum: amenorreia, hiperprolactinemia.
Raro: galactorreia.
Desconhecido: ginecomastia.
*Problemas endócrinos durante tratamento prolongado relacionados com hiperprolactinemia (amenorreia, galactorreia, ginecomastia).

Distúrbios gerais ou no local da administração
Comum: astenia.

Distúrbios do sistema imunológico:
Incomuns: hipersensibilidade.
Desconhecido: reação anafilática (incluindo choque anafilático, particularmente com formulação intravenosa), angioedema e urticária.

Distúrbios cardíacos
Incomum: bradicardia, particularmente com a formulação intravenosa.
Desconhecido: prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes (vide **"Advertências e Precauções"**), bloqueio atrioventricular particularmente com a formulação intravenosa, parada cardíaca, ocorrendo logo após o uso da solução injetável a qual pode ser subsequente a bradicardia (vide **"Posologia e Modo de Usar – Administração"**) e aumento da pressão sanguínea em pacientes com ou sem feocromocitoma (vide **"Contraindicações").**

Distúrbios vasculares
Comum: hipotensão especialmente com formulação intravenosa.
Incomuns: choque, síncope após uso injetável.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas
Podem ocorrer reações extrapiramidais e sonolência, diminuição do nível de consciência, confusão e alucinações.

Gerenciamento
O tratamento para problemas extrapiramidais é somente sintomático (benzodiazepinas em crianças e/ou medicamentos anticolinérgicos e antiparkinsonianos em adultos).

Os sintomas são autolimitados 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.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1790 de 7280

DIZERES LEGAIS

Registro 1.0571.0165
Registrado e produzido por: Belfar Ltda.
CNPJ: 18.324.343/0001-77
Rua Alair Marques Rodrigues, nº 516, Belo Horizonte (MG) – CEP 31.560-220
SAC: 0800 031 0055

Venda sob prescrição

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 07/07/2022.



https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1791 de 7280

Anexo B

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	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
11/05/2021	1815282/21-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VPS	– 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 – 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 – 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 1000 – 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 2000
14/05/2021	1863409/21-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Fonte	VPS	– 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 – 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf Página 1792 de 7280

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
									– 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 1000 – 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 2000
26/07/2023	0777933/23-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	4.CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9.REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE DIREZES LEGAIS SÍMBOLO DE RECICLAGEM	VPS	– 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 – 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 – 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 1000 – 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 2000

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/e4cd5b74-3480-4800-bdde-3f89ab862305.pdf

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
29/02/2024	Gerado no momento do peticionamento	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	4. CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	– 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 – 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 – 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 1000 – 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 2000

Modelo de Bula

PROFISSIONAL

succinato de metoprolol

CIMED INDÚSTRIA S.A.

Comprimidos revestidos de liberação prolongada

25 mg, 50 mg e 100 mg

Modelo de Bula

PROFISSIONAL

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Succinato de metoprolol
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES:
Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 25 mg, 50 mg ou 100 mg em embalagens com 30 comprimidos revestidos

VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
succinato de metoprolol 25 mg: Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 23,75 mg de succinato de metoprolol que equivale a 25 mg de tartarato de metoprolol.
succinato de metoprolol 50 mg: Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 47,5 mg de succinato de metoprolol que equivale a 50 mg de tartarato de metoprolol.
succinato de metoprolol 100 mg: Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 95 mg de succinato de metoprolol que equivale a 100 mg de tartarato de metoprolol.

Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, etilcelulose, hiprolose, macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearilfumarato de sódio, talco, dióxido de titânio, óleo vegetal hidrogenado, acetilcitrato de tributila, cloreto de metileno, álcool isopropílico e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Hipertensão arterial: redução da pressão arterial, da morbidade e do risco de mortalidade de origem cardiovascular e coronária (incluindo morte súbita); Angina do peito; Adjuvante na terapia da insuficiência cardíaca crônica sintomática, leve a grave: aumento da sobrevida, redução da hospitalização, melhora na função ventricular esquerda, melhora na classe funcional da New York Heart Association (NYHA) e melhora na qualidade de vida; Alterações do ritmo cardíaco, incluindo especialmente taquicardia supraventricular; Tratamento de manutenção após infarto do miocárdio; Alterações cardíacas funcionais com palpitações; Profilaxia da enxaqueca.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Insuficiência cardíaca
Em pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca (classe funcional da New York Heart Association (NYHA) II-IV) e fração de ejeção reduzida (≤ 0,40), o succinato de metoprolol demonstrou aumentar a sobrevida e reduzir o número de hospitalizações em consequência do agravamento da insuficiência cardíaca. Além disso, o tratamento com succinato de metoprolol aumentou a fração de ejeção, reduziu o volume diastólico final e o volume sistólico final do ventrículo esquerdo, melhorou a classe funcional de NYHA e aumentou a qualidade de vida. No estudo MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestion Heart Failure) o tratamento com succinato de metoprolol adicionado ao tratamento padrão com inibidores da ECA e diuréticos, em pacientes com FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo) reduzida e sintomas de insuficiência cardíaca crônica, de leve à grave, reduziu:
• Em 34% a mortalidade por qualquer causa (p=0,0062 (ajustado), p=0,00009 (nominal));
• Em 19% a mortalidade por eventos combinados e todas as causas de hospitalização (p=0,00012);
• Em 31% a mortalidade por eventos combinados e hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca (p=< 0,00001);
• Em 32% a mortalidade por eventos combinados e transplante do coração (p=0,0002);
• Em 38% a mortalidade cardiovascular (p=0,00003);
• Em 41% a morte súbita (p=0,0002);
• Em 49% a mortalidade devido ao agravamento da insuficiência cardíaca (p=0,0023);
• Em 39% a incidência de morte cardíaca e infarto agudo do miocárdio não-fatal (p=< 0,00001);
• Em 32% a mortalidade por eventos combinados, hospitalização devido ao agravamento da insuficiência cardíaca, e consulta devido à piora da insuficiência cardíaca (p=< 0,00001);
• Em 30% o número de hospitalizações devido ao agravamento da insuficiência cardíaca e em 15% o número de hospitalizações devido a causas cardiovasculares (p=0,0003). (Hjalmarson A *et al*. *JAMA* 2000; 283:1295-302; MERIT-HF Study Group. Lancet 1999; 353: 2001-7)
Hipertensão arterial
Em um estudo comparativo com placebo, que usou dados de três amostras combinadas, o succinato de metoprolol foi significativamente superior na redução da pressão arterial supina após 24 horas (Westergren *et al*. Curr Ther Res 1994; 55:142-8).
Angina do peito
Em um estudo controlado com placebo, houve uma redução significativa do número de crises anginosas. Além disso, houve também um aumento significativo na capacidade de exercício (Bongers V, Sabin GV. Clin Drug Invest 1999; 17: 103-10; Egstrup K *et al*. Eur J Clin Pharmacol 1988; 33(suppl): S45-9).
Pós-infarto
Sabe-se que no pós-infarto, os pacientes que recebem betabloqueadores podem apresentar uma melhora na sobrevida de até 40%. Em um estudo que comparou doses de metoprolol de 50, 100 e 200 mg por dia, mostrou se que após 5 anos houve uma mortalidade de 33% nos pacientes que receberam

200 mg/dia enquanto no grupo de pacientes que não receberam betabloqueadores, a mortalidade foi de 61% (Herlitz J *et al*. Cardiovasc Drugs Ther 2000; 14(6): 589-95).

Arritmias

A estimulação beta-adrenérgica aumenta a magnitude da atividade da corrente de cálcio, aumenta a repolarização do potássio e do cloreto e aumenta a atividade de marca-passo (aumentando o ritmo sinusal).

Além disso, um estresse agudo pode diminuir os níveis do potássio. Assim, o uso de fármacos betabloqueadores, que inibem esses efeitos, pode ter uma ação antiarrítmica através da redução da frequência cardíaca, redução do cálcio intracelular e da redução do automatismo após a despolarização. Em tecidos isquemiados agudamente, os betabloqueadores aumentam a necessidade de energia para fibrilar o coração, o que é um efeito antiarrítmico. Esses efeitos parecem ser os responsáveis pela redução de mortalidade em pacientes pós infartados tratados com metoprolol.

Assim como com os bloqueadores de canal de cálcio, um importante efeito do tratamento com betabloqueadores é o aumento do tempo de condução do nó AV. Assim, os betabloqueadores também são úteis no controle de arritmias reentrantes que envolvam o nó AV e no controle da resposta ventricular na fibrilação atrial (Sanguinetti MC *et al*. J General Physiol 1990; 96: 195-215; Hume JR & Harvey RD Am J Physiol 1991; 261: C399-412; Anderson JL *et al*. Am J Cardiol 1983; 51: 1196-1202; Roden DM In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, 1996, Hardman JG & Limbird LE (eds)).

Profilaxia da enxaqueca

A eficácia dos betabloqueadores na profilaxia das crises de enxaqueca já é bem estabelecida. Vários estudos mostram que o metoprolol na dose de 200 mg/dia é eficaz na redução do número de crises de enxaqueca. No entanto, doses menores também podem ser eficazes em alguns pacientes (Limmroth V, Michel MC Br J Clin Pharmacol 2001; 52(3): 237-43).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O metoprolol é um bloqueador beta-1 seletivo, isto é, bloqueia os receptores beta-1 em doses muito menores que as necessárias para bloquear os receptores beta-2.

O metoprolol possui um insignificante efeito estabilizador de membrana e não apresenta atividade agonista parcial.

O metoprolol reduz ou inibe o efeito agonista das catecolaminas no coração (as quais são liberadas durante o estresse físico e mental). Isto significa que o aumento usual da frequência cardíaca, do débito cardíaco, da contractilidade cardíaca e da pressão arterial, produzido pelo aumento agudo das catecolaminas, é reduzido pelo metoprolol. Durante altos níveis endógenos de adrenalina, o metoprolol interfere muito menos no controle da pressão arterial do que os betabloqueadores não-seletivos.

O metoprolol em formulação de liberação prolongada do **succinato de metoprolol** proporciona um perfil constante de concentração plasmática no tempo e efeito bloqueador beta-1 durante 24 horas diferentemente dos comprimidos convencionais de bloqueadores beta-1, incluindo formulações de tartarato de metoprolol.

Devido à inexistência de picos pronunciados na concentração plasmática, a seletividade clínica aos receptores beta-1 é aumentada com metoprolol em formulação de liberação controlada, quando comparada às formulações de comprimidos convencionais de bloqueadores beta-1 seletivos. Além disso, o risco potencial de reações adversas relacionadas aos picos de concentração plasmática, tais como, bradicardia e fadiga nas pernas, é reduzido.

Quando necessário, pode-se administrar metoprolol em associação com um agonista beta-2 em pacientes com sintomas de doença pulmonar obstrutiva.

Quando administrado junto com um agonista beta-2, metoprolol, nas doses terapêuticas, interfere menos na broncodilatação causada pelo agonista beta-2 do que os beta-bloqueadores não-seletivos.

O **succinato de metoprolol** interfere menos na liberação de insulina e no metabolismo dos carboidratos do que os betabloqueadores não-seletivos.

O **succinato de metoprolol** interfere muito menos na resposta cardiovascular para hipoglicemia do que os betabloqueadores não- seletivos.

Estudos de curto prazo demonstraram que o **succinato de metoprolol** pode causar um discreto aumento nos triglicérides e uma redução nos ácidos graxos livres no sangue. Em alguns casos, foi observada uma pequena redução na fração de lipoproteínas de alta densidade (HDL), embora em uma proporção menor do que a observada após a administração de betabloqueadores não-seletivos. Entretanto, foi demonstrada uma redução significativa nos níveis séricos totais de colesterol após tratamento com o metoprolol em um estudo realizado durante vários anos.

A qualidade de vida é mantida inalterada ou é melhorada durante o tratamento com o **succinato de metoprolol**.

Foi observada uma melhora na qualidade de vida após tratamento com metoprolol em pacientes após infarto do miocárdio. Além disso, o **succinato de metoprolol** demonstrou aumentar a qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

Efeitos na hipertensão

O **succinato de metoprolol** reduz a pressão arterial elevada tanto em pacientes na posição supina quanto na ortostática. Pode ser observado aumento na resistência periférica após a instituição do tratamento com metoprolol, mas com curta duração (poucas horas) e clinicamente insignificante. Durante tratamento à longo prazo, a resistência periférica total pode ser reduzida, devido a reversão da hipertrofia na resistência arterial dos vasos. Também foi demonstrado que o tratamento anti-hipertensivo à longo prazo com o metoprolol reduz a hipertrofia ventricular esquerda e melhora a função diastólica ventricular esquerda e o enchimento ventricular esquerdo.

Em homens com hipertensão arterial leve a moderada, metoprolol tem demonstrado reduzir o risco de morte por doença cardiovascular, principalmente devido ao risco reduzido de morte cardiovascular súbita, reduzir o risco de infarto do miocárdio fatal e não-fatal e de acidente vascular cerebral.

Efeitos na angina do peito

Em pacientes com angina do peito, metoprolol tem demonstrado reduzir a frequência, a duração e a gravidade, tanto das crises de angina, quanto dos episódios de isquemia silenciosa e demonstrou aumentar a capacidade física de trabalho.

Efeitos no ritmo cardíaco

Em casos de taquicardia supraventricular ou fibrilação atrial e na presença de extra-sístoles ventriculares, o **succinato de metoprolol** reduz a frequência ventricular e as extra-sístoles ventriculares. Sua ação antiarrítmica é devida principalmente à inibição da automaticidade das células marca-passo e ao prolongamento do tempo de condução A-V.

Efeitos no infarto do miocárdio

Em pacientes com suspeita ou infarto do miocárdio confirmado, o metoprolol reduz a mortalidade, principalmente devido à redução do risco de morte súbita.

Presume-se que este efeito seja em parte devido à prevenção da fibrilação ventricular.
O efeito antifibrilatório pode ser devido a um mecanismo duplo: um efeito vagal na barreira hematoencefálica, influenciando de maneira benéfica a estabilidade elétrica do coração, e um efeito antiisquêmico cardíaco direto simpático, influenciando de maneira benéfica à contractilidade, a frequência cardíaca e a pressão arterial. Tanto na intervenção precoce, como na intervenção tardia, a redução da mortalidade também é observada em pacientes de alto risco com doença cardiovascular prévia e em pacientes com *diabetes mellitus.*
O metoprolol tem também demonstrado reduzir o risco de reinfarto do miocárdio não-fatal.
Efeitos nas desordens cardíacas com palpitações
O **succinato de metoprolol** é adequado para o tratamento de transtornos cardíacos funcionais com palpitações.
Efeitos na enxaqueca
O **succinato de metoprolol** é adequado para o tratamento profilático da enxaqueca.
Propriedades Farmacocinéticas
Absorção e distribuição
O metoprolol é completamente absorvido após administração oral. Devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade sistêmica do metoprolol em uma dose única oral é de aproximadamente 50%. A biodisponibilidade da preparação de liberação prolongada é reduzida em aproximadamente 20-30% quando comparada com o comprimido convencional. Entretanto, isso demonstrou não ter significância para a eficácia clínica, uma vez que a área sob a curva de efeito (AUC) para a frequência cardíaca é a mesma que para os comprimidos convencionais. A ligação do metoprolol às proteínas plasmáticas é baixa, aproximadamente 5- 10%.
O comprimido revestido de liberação prolongada consiste de múltiplos grânulos de **succinato de metoprolol**.
Cada grânulo é recoberto com uma membrana de polímero que controla a velocidade de liberação do metoprolol.
O comprimido desintegra-se rapidamente após a ingestão, dispersando os grânulos ao longo do trato gastrointestinal, os quais vão liberando o metoprolol continuamente por cerca de 20 horas. A meia-vida de eliminação do metoprolol é em média de 3,5 horas. Assim, uma concentração plasmática constante de metoprolol é alcançada com intervalo de administração de 24 horas. A velocidade de liberação é independente de fatores fisiológicos, tais como, pH, alimentos e peristaltismo.
Metabolismo e eliminação
O metoprolol sofre metabolismo oxidativo no fígado primariamente pela isoenzima CYP2D6. Três principais metabólitos foram identificados, entretanto nenhum deles tem efeito betabloqueador de importância clínica. Via de regra, mais de 95% da dose oral pode ser recuperada na urina. Aproximadamente 5% da dose administrada é excretada na urina como fármaco inalterado, podendo aumentar para até 30% em casos isolados.
A meia-vida de eliminação do metoprolol no plasma é em média de 3,5 horas (extremos: 1 e 9 horas). A taxa de depuração total é de aproximadamente 1 L/min.
Os pacientes idosos não apresentam alterações significativas na farmacocinética do metoprolol, em comparação com pessoas jovens. A biodisponibilidade sistêmica e a eliminação do metoprolol não são alteradas em pacientes com função renal reduzida. Entretanto, a excreção dos metabólitos é reduzida. Foi observado um acúmulo significativo dos metabólitos em pacientes com uma taxa de filtração glomerular inferior a 5 mL/min.
Esse acúmulo de metabólitos, entretanto, não aumenta o efeito betabloqueador.
A farmacocinética do metoprolol é pouco afetada pela diminuição da função hepática. Entretanto, em pacientes com cirrose hepática grave e derivação portacava, a biodisponibilidade do metoprolol pode aumentar e a depuração total pode ser reduzida. Os pacientes com anastomose portacava apresentaram uma depuração total de aproximadamente 0,3 L/min e valores da área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC) até 6 vezes maiores que em indivíduos sadios.
Dados de segurança pré-clinica
Nenhum dado relevante foi encontrado.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O **succinato de metoprolol** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao metoprolol, aos demais componentes da fórmula ou a outros betabloqueadores.
Bloqueio atrioventricular de grau II ou de grau III, pacientes com insuficiência cardíaca não compensada instável (edema pulmonar, hipoperfusão ou hipotensão), e pacientes com terapia inotrópica contínua ou intermitente agindo através de agonista do receptor beta, bradicardia sinusal clinicamente relevante, síndrome do nó sino-atrial (a não ser que um marca-passo permanente esteja em uso), choque cardiogênico e arteriopatia periférica grave.
O metoprolol não deve ser administrado em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio, enquanto a frequência cardíaca for < 45 batimentos/minuto, o intervalo PQ for > 0,24 segundos ou a pressão sistólica for < 100 mmHg.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Não se deve realizar administração intravenosa de antagonistas de cálcio do tipo verapamil em pacientes tratados com betabloqueadores.
Pacientes com doenças broncoespásticas, em geral, não devem receber betabloqueadores. Porém, devido à sua relativa seletividade beta-1, **succinato de metoprolol** pode ser usado com cautela em pacientes com doença broncoespástica que não respondem, ou não toleraram tratamento com outros anti-hipertensivos.
Geralmente, quando estiver tratando pacientes com asma, deve-se administrar terapia concomitante com agonista beta-2 (comprimidos e/ou inalação). Pode haver necessidade de ajuste da dose do agonista beta-2 (aumento) quando o tratamento com succinato de metoprolol é iniciado. O risco do **succinato de metoprolol** interferir com receptores beta-2 é, entretanto, menor quando comparado a formulações convencionais de bloqueadores beta-1 seletivos.
O **succinato de metoprolol** deve ser usado com cautela em pacientes diabéticos. Betabloqueadores podem mascarar taquicardia ocorrendo com hipoglicemia, mas outras manifestações como vertigem e sudorese podem não ser significativamente afetadas. Durante o tratamento com **succinato de metoprolol**, o risco de interferência com o metabolismo de carboidratos ou de mascarar a hipoglicemia é provavelmente menor do que com tratamento com comprimidos convencionais de bloqueadores beta-1 seletivos e muito menor do que com betabloqueadores não-seletivos.
A estimulação simpática é um componente vital de suporte da função circulatória em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e os betabloqueadores possuem o risco potencial de depressão da contractilidade do miocárdio, podendo precipitar uma insuficiência cardíaca mais severa. Em pacientes hipertensos e com angina que têm insuficiência cardíaca congestiva controlada por digitálicos e diuréticos, o **succinato de metoprolol** deve ser administrado com cautela. Tanto digitálicos quanto o **succinato de metoprolol** diminuem a condução AV.

Muito raramente, uma alteração preexistente da condução A-V de grau moderado pode ser agravada (levando, possivelmente, a bloqueio A-V).
O uso de betabloqueadores por um período de tempo prolongado pode, em alguns casos, levar à insuficiência cardíaca. Nos primeiros sinais ou sintomas de iminência de insuficiência cardíaca, os pacientes devem ser totalmente digitalizados e/ou receber diuréticos. A resposta deve ser atentamente observada. Se a insuficiência cardíaca persistir, o tratamento com **succinato de metoprolol** deve ser suspenso.
Se os pacientes desenvolverem crescente bradicardia, deve-se reduzir a dose de **succinato de metoprolol** ou suspender a medicação gradualmente.
O **succinato de metoprolol** pode agravar os sintomas de arteriopatia periférica.
Se utilizado em pacientes com feocromocitoma, deve-se administrar concomitantemente um alfa-bloqueador.
A biodisponibilidade do metoprolol pode estar aumentada em pacientes com cirrose hepática, por isso deve ser usado sob cuidado nestes pacientes.
A suspensão abrupta de betabloqueadores é perigosa, especialmente em pacientes de alto risco e, portanto, não deve ser realizada. Após a interrupção abrupta da terapia com certos agentes bloqueadores, tem ocorrido exacerbações de angina do peito e, em alguns casos, infarto do miocárdio.
Se houver a necessidade de descontinuar o tratamento com **succinato de metoprolol**, recomenda-se que seja feito de forma gradual, em um período mínimo de 2 semanas, em que a dose é reduzida pela metade, a cada redução, até a etapa final em que a dose de 25 mg é reduzida à metade.
A dose final deve ser administrada, no mínimo, por 4 dias antes da descontinuação. Se a angina piorar ou se desenvolver uma insuficiência coronariana aguda, a administração de **succinato de metoprolol** deve ser imediatamente reiniciada, pelo menos temporariamente, e devem ser tomadas outras medidas apropriadas para o controle da angina instável. Sabendo-se que a doença da artéria coronária é comum e pode não estar diagnosticada, aconselha-se que o tratamento não seja interrompido abruptamente, mesmo em pacientes tratados apenas para hipertensão. Se ocorrerem sintomas, recomenda-se a diminuição da velocidade de retirada. A retirada abrupta de betabloqueador pode agravar a insuficiência cardíaca crônica e também aumentar o risco de infarto do miocárdio e morte súbita.
A necessidade ou desejo de retirar a terapia betabloqueadora antes de cirurgias maiores é controversa, a habilidade prejudicada do coração para responder a estímulos adrenérgicos reflexos pode aumentar os riscos de anestesia geral e procedimentos cirúrgicos. O **succinato de metoprolol**, como outros betabloqueadores, é um inibidor competitivo de agonistas de beta-receptores e seus efeitos podem ser revertidos pela administração destes agentes, por exemplo, dobutamina ou isoproterenol. Entretanto, estes pacientes podem estar sujeitos a hipotensão severa prolongada. Dificuldade em reiniciar e manter os batimentos cardíacos tem sido também relatada com betabloqueadores.
Antes de cirurgias, o anestesista deve ser informado de que o paciente está tomando **succinato de metoprolol**. Não é recomendado interromper o tratamento com betabloqueador em pacientes que serão submetidos à cirurgia.
Início agudo com altas doses de metoprolol para pacientes submetidos à cirurgia não-cardíaca deve ser evitado, pois tem sido associada com bradicardia, hipotensão arterial e acidente vascular cerebral, inclusive fatais, em pacientes com fatores de risco cardiovascular. Em pacientes utilizando betabloqueadores, o choque anafilático manifesta-se com maior intensidade.
O bloqueio beta-adrenérgico pode mascarar certos sinais clínicos de hipertireoidismo (ex.: taquicardia).
Pacientes suspeitos de apresentarem tireotoxicoses devem ser controlados cuidadosamente para evitar interrupção abrupta do bloqueio beta, o que pode precipitar uma descompensação do quadro.
Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: deve-se avaliar a reação dos pacientes ao medicamento antes de dirigir veículos e operar máquinas, porque, ocasionalmente, podem ocorrer vertigem ou fadiga.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente no início do tratamento e ao aumentar a dose.

Gravidez e lactação
Categoria de risco na gravidez: C

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O **succinato de metoprolol** não deve ser usado durante a gravidez ou lactação ao menos que o seu uso seja considerado essencial. Em geral, os betabloqueadores reduzem a perfusão placentária, o que tem sido associado com retardo de crescimento, morte intrauterina, aborto e parto prematuro. Sugere-se que acompanhamento materno-fetal apropriado seja realizado em mulheres grávidas tratadas com metoprolol. Os betabloqueadores podem causar efeitos adversos, como por exemplo, bradicardia no feto, no recém-nascido e em crianças sob aleitamento materno.
A quantidade de metoprolol ingerida pelo lactente através do leite materno, entretanto, parece ser insignificante com relação ao efeito betabloqueador no lactente, se a mãe é tratada com metoprolol em doses terapêuticas normais.

Esse medicamento pode causar doping.
Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O metoprolol é um substrato metabólico para o citocromo P450 isoenzima CYP2D6. Fármacos que atuam como substâncias indutores enzimáticos e inibidores enzimáticos podem exercer uma influência sobre os níveis plasmáticos de metoprolol. Os níveis plasmáticos de metoprolol podem ser elevados pela co-administração de compostos metabolizados pelo CYP2D6, ex.: antiarrítmicos, anti-histamínicos, antagonistas do receptor de histamina-2, antidepressivos, antipsicóticos e inibidores da COX-2. A concentração plasmática de metoprolol é diminuída pela rifampicina e pode ser elevada pelo álcool e hidralazina.
Recomenda-se cuidado especial a pacientes recebendo tratamento concomitante com agentes bloqueadores ganglionares simpáticos, outros betabloqueadores (ex.: colírio) ou inibidores da MAO (monoaminoxidase).
Se tratamento concomitante com clonidina for descontinuado, a medicação betabloqueadora deve ser retirada vários dias antes da clonidina.
Pode ocorrer aumento dos efeitos negativos sobre o inotropismo e cronotropismo quando metoprolol for administrado junto com antagonistas do cálcio do tipo verapamil e diltiazem. Pacientes tratados com betabloqueadores, não devem receber administração intravenosa de antagonistas de cálcio do tipo verapamil.

Os betabloqueadores podem aumentar os efeitos negativos sobre o inotropismo e o dromotropismo de agentes antiarrítmicos (do tipo da quinidina e amiodarona).
A associação de digitálicos glicosídeos e betabloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular e pode induzir a bradicardia.
Em pacientes recebendo terapia com betabloqueador, os anestésicos inalatórios aumentam o efeito cardiodepressor.
O tratamento concomitante com indometacina ou outros fármacos inibidores da prostaglandina sintetase pode diminuir o efeito anti-hipertensivo dos betabloqueadores.
Sob certas condições, quando a adrenalina é administrada em pacientes tratados com betabloqueadores, os betabloqueadores cardiosseletivos interferem em menor grau com o controle da pressão sanguínea que os não-seletivos.
Pode ser necessário um ajuste da dose de hipoglicemiantes orais em pacientes sob tratamento com betabloqueadores. O metoprolol pode reduzir a taxa de depuração plasmática de outros fármacos (ex.: lidocaína).
Fármacos depletores das catecolaminas (ex.: reserpina), proporcionam um efeito aditivo quando usados junto a agentes betabloqueadores.
Interferências com exames laboratoriais: o uso de **succinato de metoprolol** pode apresentar níveis séricos elevados das transaminases, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase (DHL).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC).

O **succinato de metoprolol** tem validade de 36 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.

Aspecto físico
O **succinato de metoprolol 25 mg:** comprimidos revestidos de cor branca a quase branca, de forma ovalada, sulcado em um dos lados gravado a letra "M" e "1". Os comprimidos podem ser divididos em doses iguais.
O **succinato de metoprolol 50 mg:** comprimidos revestidos de cor branca a quase branca, de forma arredondada, sulcado em um dos lados gravado a letra "M" e "2". O sulco é somente para facilitar a divisão do comprimido auxiliando na ingestão e não divide em doses iguais.
O **succinato de metoprolol 100 mg:** comprimidos revestidos de cor branca a quase branca, de forma arredondada, sulcado em um dos lados gravado a letra "M" e "3". O sulco é somente para facilitar a divisão do comprimido auxiliando na ingestão e não divide em doses iguais.

Os comprimidos e as partes divididas não devem ser mastigados ou amassados.
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 **succinato de metoprolol** deve ser administrado em dose única diária por via oral, com líquido, podendo ser ingerido com as refeições ou com o estômago vazio.
- Hipertensão:
A dosagem recomendada para pacientes com hipertensão leve à moderada é 50 mg de **succinato de metoprolol** uma vez ao dia. Em pacientes que não respondem a 50 mg, a dose pode ser aumentada para 100 a 200 mg uma vez ao dia e/ou combinada com outros agentes anti-hipertensivos.
O tratamento anti-hipertensivo de longa duração com doses diárias de 100-200 mg de metoprolol tem demonstrado reduzir a mortalidade total, incluindo morte cardiovascular súbita, acidente vascular cerebral e eventos coronarianos em pacientes hipertensos.
- Angina do peito:
A dosagem recomendada é 100-200 mg de **succinato de metoprolol** uma vez ao dia. Se necessário, o **succinato de metoprolol** pode ser combinado com outros agentes antianginosos.
- Insuficiência cardíaca crônica:
A dose de **succinato de metoprolol** deve ser ajustada individualmente em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estabilizados com outro tratamento de insuficiência cardíaca. Uma dose inicial recomendada durante as duas primeiras semanas é um comprimido de 25 mg uma vez ao dia. Recomenda-se que os pacientes com classes funcionais III-IV de NYHA comecem com meio comprimido de 25 mg uma vez ao dia, na primeira semana.
Recomenda-se que a dose seja dobrada a cada 2 semanas, até uma dose máxima de 200 mg de metoprolol uma vez ao dia (ou até a dose máxima tolerada). Durante o tratamento à longo prazo, o objetivo deve ser atingir a dose de 200 mg de metoprolol uma vez ao dia (ou a dose máxima tolerada).
Em cada nível posológico, o paciente deve ser avaliado cuidadosamente no que se refere à tolerabilidade. Em caso de hipotensão, pode ser necessário reduzir a medicação concomitante. A hipotensão inicial não significa necessariamente que a dose não possa ser tolerada no tratamento crônico, mas o paciente deve ser mantido com a menor dose, até se estabilizar.
- Arritmias cardíacas:
A dosagem recomendada é de 100-200 mg de **succinato de metoprolol** uma vez ao dia.
- Tratamento de manutenção após infarto do miocárdio:
Foi demonstrado que o tratamento à longo prazo com o metoprolol em doses de 200 mg, administrados uma vez ao dia, reduz o risco de morte (incluindo morte súbita) e reduz o risco de reinfarto (também em pacientes com diabetes mellitus).
- Alterações cardíacas funcionais com palpitações:
A dosagem recomendada é 100 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 200 mg.
- Profilaxia da enxaqueca:
A dosagem recomendada é 100-200 mg uma vez ao dia.
Crianças: há experiência limitada do tratamento de crianças com **succinato de metoprolol**.

Insuficiência hepática: normalmente, não é necessário ajuste de dose em pacientes com cirrose hepática, porque o metoprolol tem uma baixa taxa de ligação proteica (5%-10%). Quando há sinais de sério comprometimento da função hepática (por exemplo, pacientes submetidos à cirurgia de derivação), deve-se considerar uma redução da dose.
Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.
Idosos: não é necessário ajuste de dose.

Se o paciente esquecer de tomar o comprimido de **succinato de metoprolol**, ele deverá tomar apenas a próxima dose programada. **Não dobrar a dose**. O médico pode orientar o paciente sobre a melhor conduta no caso de esquecimento de dose considerando o caso específico do paciente.

Este medicamento não deve ser esmagado ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
O **succinato de metoprolol** é bem tolerado e as reações adversas têm sido geralmente leves e reversíveis. Os eventos a seguir têm sido relatados como eventos adversos em estudos clínicos ou em uso de rotina, principalmente, com o metoprolol convencional (tartarato de metoprolol). Em muitos casos, não foi estabelecida uma relação com o tratamento com metoprolol.
As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 e < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100), rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000) e muito rara (< 1/10.000).
Sistema Cardiovascular:
- Comum: bradicardia, alterações posturais (muito raramente com síncope), mãos e pés frios, fenômeno de Raynaud e palpitações.
- Incomum: deterioração dos sintomas de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico em pacientes com infarto agudo do miocárdio*, bloqueio cardíaco de primeiro grau, edema, dor precordial e hipotensão.
- Rara: alterações da condução cardíaca e arritmias cardíacas.
- Muito rara: gangrena em pacientes com alterações circulatórias periféricas graves preexistentes.
* Excesso de frequência de 0,4% comparado com placebo em um estudo com 46000 pacientes com infarto agudo do miocárdio quando a frequência de choque cardiogênico foi de 2,3% no grupo metoprolol e 1,9% no grupo placebo no subgrupo de pacientes com menor índice de risco de choque. O índice de risco de choque foi baseado no risco absoluto em cada paciente individualmente derivado da idade, sexo, *time delay*, classe Killip, pressão sanguínea, frequência cardíaca, anormalidades no ECG e histórico de hipertensão prévia. O grupo de pacientes com menor índice de risco de choque corresponde aos pacientes nos quais metoprolol é recomendado para o uso em infarto agudo do miocárdio.
Sistema Nervoso Central:
Muito comum: fadiga e astenia.
Comum: vertigem e cefaleia.
Incomum: parestesia e cãibras musculares.
Sistema Gastrointestinal:
Comum: náuseas, dor abdominal, diarreia e constipação.
Incomum: vômitos.
Rara: boca seca.
Sistema Hematológico:
Muito rara: trombocitopenia, agranulocitose e púrpura trombocitopênica.
Sistema Hepático:
Rara: alterações de testes da função hepática. Muito rara: hepatite.
Metabolismo:
Incomum: ganho de peso.
Musculo esquelético:
Muito rara: artralgia.
Efeitos Psiquiátricos:
Incomum: depressão, dificuldade de concentração, sonolência ou insônia e pesadelos.
Rara: nervosismo, ansiedade e impotência/disfunção sexual.
Muito rara: amnésia/comprometimento da memória, confusão e alucinações.
Sistema Respiratório:
Comum: dispneia de esforço.
Incomum: broncoespasmo.
Rara: rinite.
Órgãos dos Sentidos:
Rara: distúrbios da visão, irritação e/ou ressecamento dos olhos e conjuntivite.
Muito rara: zumbido e distúrbios do paladar.
Pele:
Incomum: exantema (na forma de urticária psoriasiforme e lesões cutâneas distróficas) e sudorese aumentada.
Rara: perda de cabelo.
Muito rara: reações de fotossensibilidade e agravamento da psoríase.

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

10. SUPERDOSE
Sintomas
Os sintomas da superdose podem incluir hipotensão, insuficiência cardíaca aguda, bradicardia e bradiarritmias, distúrbios na condução cardíaca e broncoespasmo.
Tratamento

O tratamento deve ser realizado em local com medidas de atendimento, monitoramento e supervisão adequados. Se necessário, lavagem gástrica e carvão ativado podem ser administrados.
Atropina, fármacos estimulantes do sistema adrenérgico ou marca-passo podem ser utilizados para tratar bradicardia e desordens de condução.
Hipotensão, insuficiência cardíaca aguda e choque devem ser adequadamente tratados com expansores de volume, injeção de glucagon (seguido de uma infusão intravenosa de glucagon, se necessário), administração intravenosa de fármacos estimulantes do sistema adrenérgico como a dobutamina, combinada com fármacos agonistas alfa 1 quando houver vasodilatação.
O uso intravenoso de Ca^{2+} também pode ser considerado.
Broncoespasmo pode geralmente ser revertido por broncodilatadores.

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

II - DIZERES LEGAIS
Registro: 1.4381.0280

Produzido por: **Dr. Reddy's Laboratories Ltd. - FTO III**
Bachupally – Índia

Importado por: **CIMED INDÚSTRIA S.A.**
Av. Coronel Armando Rubens Storino, 2.750 - Pouso Alegre - MG
CEP: 37558-608 - CNPJ: 02.814.497/0002-98

Registrado por: **CIMED INDÚSTRIA S.A.**
Avenida Angélica, 2.248, 6º andar, conjunto 61, Consolação - São Paulo - SP
CEP: 01228-200 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)
0800 704 46 47 cimedremedios.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	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/06/2022	4328437/22-4	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/06/2022	4328437/22-4	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/06/2022	Conforme bula do medicamento referência	VP/VPS	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
26/07/2023	0777249/23-5	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/07/2023	0777249/23-5	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/07/2023	Atualização do texto de bula conforme bula do medicamento referência no item: Como devo usar o medicamento?	VP/VPS	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30

14/01/2025	0048760/25-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/01/2025	0048760/25-1	14/01/2025	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? II - DIZERES LEGAIS	VP	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO II - DIZERES LEGAIS	VPS	
07/07/2025	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/07/2025	-	07/07/2025	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	25 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 50 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30 100 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	

nitrato de miconazol

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Forma Farmacêutica e Apresentação:
Creme vaginal 20 mg/g: embalagem contendo 1 bisnaga de 80 g + 14 aplicadores descartáveis.

USO VAGINAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada grama do creme vaginal contém:
nitrato de miconazol ..... 20 mg
Excipientes: álcool cetoestearílico, petrolato líquido, álcool de lanolina, cetomacrogol 1000, glicerina, metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico, butilhidroxitolueno e água purificada q.s.p. 1 grama.

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Este medicamento é destinado ao tratamento de infecções na região vaginal produzidas por fungos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O nitrato de miconazol, substância ativa deste medicamento, é um agente antifúngico com amplo espectro de ação. A ação do medicamento e o alívio dos sintomas são observados logo após as primeiras aplicações.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Não use este medicamento se você apresentar maior sensibilidade (alergia) ao nitrato de miconazol ou aos demais componentes da formulação.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Medidas habituais de higiene devem ser tomadas, como por exemplo, não permitir que outras pessoas usem sua toalha de banho. Seu parceiro sexual também deve ser tratado. Em caso de dúvidas, fale com seu médico.

Evitar contato entre o preservativo (camisinha) ou o diafragma de borracha (dispositivo de barreira inserido na vagina) e este medicamento, pois a formulação pode danificar a borracha (látex) e, neste caso, gravidez e doenças sexualmente transmissíveis podem não ser evitadas.

Gravidez e Amamentação
Durante as primeiras semanas da gravidez e durante a amamentação, o uso de qualquer medicação deve ser feito sob orientação médica.
Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações Medicamentosas
Se você estiver tomando um medicamento anticoagulante oral (medicamentos que agem sobre a coagulação do sangue), como a varfarina, consulte um médico antes de usar o nitrato de miconazol.
As ações e os efeitos colaterais de outros medicamentos podem ser aumentados, quando utilizados ao mesmo tempo com o nitrato de miconazol. Se você estiver tomando outros medicamentos, consulte seu médico antes de usar miconazol.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Conservar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas
Creme branco, homogêneo e isento de partículas estranhas.

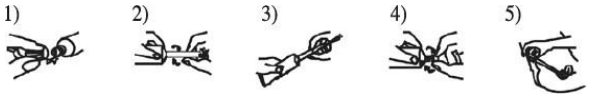
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não interrompa as aplicações durante o período menstrual. Veja as instruções de uso do aplicador a seguir:

Modo de usar

1) Retire a tampa da bisnaga e perfure o lacre da bisnaga, introduzindo o pino perfurante da tampa.
2) Adapte o aplicador ao bico da bisnaga.
3) Aperte a base da bisnaga com os dedos, de maneira a forçar a entrada do creme no aplicador, preenchendo todo o espaço vazio, com cuidado para que o creme não extravase o êmbolo.
4) Retire o aplicador e feche novamente a bisnaga.
5) Introduza delicadamente o aplicador na vagina, o mais profundamente possível e empurre o êmbolo para dentro, até esvaziar o aplicador.



6) A aplicação faz-se com maior facilidade estando a paciente deitada de costas, com as pernas dobradas.
7) Quando utilizado seguindo as instruções, o aplicador cheio contém a dose adequada (5 gramas de creme), considerando ainda o resíduo que permaneceu no aplicador.
Você deve utilizar um aplicador completamente preenchido com aproximadamente 5 gramas, inserido o mais profundamente possível na vagina. Não use mais de 5 gramas (1 aplicador preenchido) por dia.

Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou cirurgião-dentista.

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

Caso você tenha se esquecido de utilizar uma das doses deste medicamento, aplique a dose assim que você se lembrar. Caso esteja perto do momento da aplicação da próxima dose, não utilize uma dose duplicada, omita a dose esquecida. Continue normalmente a utilizar as próximas doses, nos horários normais. Se tiver esquecido diversas doses, solicitamos que informe ao seu médico e siga as orientações dele.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

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

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): pode ocorrer ligeira irritação local (vermelhidão), coceira e ardor após as primeiras aplicações, que tende a desaparecer com o decorrer do tratamento. Entretanto, se estes sintomas forem muito incômodos, persistentes ou se apresentar urticária (coceira), erupções cutâneas (espécie de feridas avermelhadas na pele) ou cólicas abdominais, interrompa o tratamento e informe o médico. Você pode apresentar maior sensibilidade ao medicamento.
Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através de seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

O uso excessivo de nitrato de miconazol pode ocasionar irritação local, que desaparece com a interrupção do tratamento. Se houver ingestão acidental, o esvaziamento gástrico pode ser utilizado de acordo com critério médico.
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

Farm. Resp.: Drª. Denise Araújo Coelho – CRF/MG nº 34.474

Notificado e produzido por:
Nativita Indústria e Comércio Ltda.
CNPJ 65.271.900/0001-19
Rua Paracatu, 1320 - Bandeirantes - Juiz de Fora /MG
CEP 36.047-040
www.nativita.ind.br - Indústria Brasileira

SAC
0800-285-3431

064-21

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/04/2021.

SULFATO DE NEOMICINA + BACITRACINA ZÍNCICA

Belfar Ltda.

Pomada dermatológica

5 mg/g + 250 UI/g

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

sulfato de neomicina 5 mg/g + bacitracina zíncica 250 UI/g
Medicamento Genérico, Lei nº 9787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Pomada dermatológica em embalagens contendo 1 ou 50 bisnagas de 10 g ou 15 g.

USO DERMATOLÓGICO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada g da pomada contém:
sulfato de neomicina ..... 5 mg (equivalente a 3,5 mg de neomicina base)
bacitracina zíncica ..... 3,57 mg (equivalente a 250 UI)
excipientes q.s.p. ..... 1 g

* vaselina sólida (petrolato amarelo), lanolina anidra, parafina sólida, óleo mineral (petrolato líquido), metilparabeno e propilparabeno.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
No tratamento de infecções bacterianas da pele e de mucosas, causadas por microrganismos sensíveis: piodermites, impetigo, eczemas infectados, otite externa, infecções da mucosa nasal, furúnculos, antraz, ectima, abscessos, acne infectada, intertrigo, úlceras cutâneas e queimaduras infectadas.
Na profilaxia de infecções cutâneo - mucosas decorrentes de ferimentos cortantes (inclusive cirúrgicos), abrasões, queimaduras pouco extensas, dentre outros.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Os principais objetivos no tratamento das lesões da pele e de mucosas são a prevenção e/ou tratamento das infecções, assim como uma cicatrização adequada[1]. A utilização de antibioticoterapia tópica apresenta como vantagens a facilidade de aplicação, altas concentrações da substância no local da lesão, menor risco de desenvolvimento de resistência bacteriana e mínima incidência de eventos adversos[2]. Além disto, a terapia antimicrobiana tópica permite um melhor controle da colonização microbiana, reduzindo a formação de crostas, as quais facilitam a manutenção da infecção, prevenindo, assim, o desenvolvimento de infecções mais graves[3].
A associação de bacitracina zíncica com neomicina na Sulfato de neomicina + bacitracina zíncica atinge, praticamente, todos os critérios de uma antibioticoterapia tópica ideal, uma vez que apresenta atividade bactericida, com amplo espectro de ação (abrangendo as bactérias gram-negativas e gram-positivas encontradas na pele e mucosas), ausência virtual de absorção tópica, boa tolerabilidade tissular (raramente ocasiona reações de sensibilidade). Além do mais, os antibióticos presentes no sulfato de neomicina + bacitracina zíncica raramente são utilizados por outras vias de administração, o que diminui a probabilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana[4].
Estudo prospectivo, randomizado demonstrou a eficácia do uso de antibióticos tópicos em pacientes com lacerações de pele. Observou-se que nos pacientes que utilizaram bacitracina zíncica tópica, a taxa de infecção foi de apenas 5,5%, e de 4,5% naqueles que utilizaram a uma associação de antimicrobianos, dentre os quais a bacitracina zíncica e a neomicina[5]. Em outro estudo comparativo, avaliou-se a eficácia do uso da associação neomicina / bacitracina zíncica com um composto iodado na preparação pré-cirúrgica da pele (n=540 pacientes). Associação neomicina / bacitracina zíncica reduziu significantemente o número de colônias ($p<0,005$), uma vez que apenas 2,2% dos pacientes tratados com esta associação apresentaram contagem de colônias no pós-operatório vs. 3,6% dos pacientes tratados com o composto iodado, indicando uma inibição prolongada[6]. Em pacientes com enxertos de pele (n=52), a associação de neomicina (1g/L), bacitracina zíncica (50.000 U/L), nitrato de prata 0,5% e solução de *Ringer* lactato reduziu o número de infecções levando a uma menor perda dos enxertos ($p< 0,05$), tanto em queimaduras extensas (> 40% da superfície corporal), quanto em queimaduras menores (20-40%)[7].

Referências bibliográficas:
1 - Singer AJ, Hollander JE, Quinn JV. *Evaluation and management of traumatic lacerations*. N Eng J Med 337:1142-8, 1997, Singer AJ *et al*. *Patient priorities with traumatic lacerations*. Am J Emerg Med 18:683-6, 2000.
2 - Cesur S. *Topical antibiotics and clinical use*. Mikrobiyol Bul 36(3-4):353-61, 2002.
3 - Palmieri TL, Greenhalgh DG. *Topical treatment of pediatric patients with burns: a practical guide.* Am J Clin Dermatol 3(8):529-34, 2002; *Lammers RL. Principles of wound management*. In: Roberts JR, Hedges JR, eds. Clinical *Proce dures in Emergency Medicine*. 3rd ed. St. Louis: W. B. Saunders Co.; 1998:535.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/14b07f73-fc68-4c61-8998-3ccbbaf5b42d.pdf Página 1808 de 7280

4 - Paetzold O-H. *Tolerability of a neomycin-bacitracin combination*. Terapiewoche 38:830-3, 1988.
5 - Dire DJ *et al.Prospective evaluation of topical antibiotics for preventing infections in uncomplicated soft-tissues wounds repaired in the emergency department*. Acad Emerg Meal 2:4-10, 1995.
6 - Saik RP, Walz CA, Rhoads JE. *Evaluation of a bacitracin-neomycin surgical skin preparation*. Am J Surg 121:557-60, 1971.
7 - Livingston DH *et al.. A randomized prospective syudy of topical antimicrobial agents on skin grafts after thermal injury*. *Plastic Reconstrutive Surgery* 86(6):1059-64, 1990.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
A neomicina determina um erro na leitura do código genético da bactéria, interferindo na síntese de suas proteínas. A bacitracina zíncica inibe a biossíntese da parede celular bacteriana. Portanto, quando a neomicina e a bacitracina zíncica são utilizadas de forma associada, alteram a síntese bacteriana através de duplo mecanismo de ação. Observa-se um efeito sinérgico destes dois componentes bactericidas, por exemplo, contra o crescimento de estreptococos, enterococos, pneumococos e algumas cepas de estafilococos.
A neomicina é eficaz contra bactérias gram-positivas, e particularmente contra as gram-negativas. O espectro de ação da bacitracina zíncica compreende principalmente as bactérias gram-positivas e algumas bactérias gram-negativas.

Propriedades farmacocinéticas
Sulfato de neomicina + bacitracina zíncica é um produto que contém dois antibióticos de uso local e não deve ser administrado por via sistêmica. As substâncias ativas neomicina e bacitracina zíncica são muito pouco absorvidas após aplicação tópica sobre a pele íntegra ou lesada, e sobre as membranas mucosas. Consequentemente, obtêm-se altas concentrações dos princípios ativos no local de aplicação.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Não deve ser usado nos casos de hipersensibilidade à neomicina ou a outros antibióticos aminoglicosídeos, na insuficiência renal grave, em lesões preexistentes no aparelho auditivo ou no sistema labiríntico; durante a gravidez ou a amamentação.
Não deve ser utilizado em bebês prematuros e em recém-nascidos, pela função renal pouco desenvolvida, o que leva ao prolongamento da meia-vida do produto e, também, pela potencial ototoxicidade e nefrotoxicidade deste medicamento.
Este medicamento está contraindicado para uso por bebês prematuros, recém-nascidos e lactantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Pode ocorrer sensibilidade cruzada, caso o paciente utilize outros produtos contendo antibióticos aminoglicosídeos. Quando o produto é aplicado em extensas áreas da pele com lesão, pode ocorrer uma maior absorção sistêmica, com risco de nefrotoxicidade ou ototoxicidade, especialmente nos casos de perda da função renal ou na administração concomitante de medicamentos sistêmicos nefrotóxicos e/ou ototóxicos.
Não deve ser utilizado para uso oftálmico.
A utilização de sulfato de neomicina + bacitracina zíncica requer avaliação médica criteriosa nos casos de pacientes com distúrbios neuromusculares tais como *Myasthenia gravis* e naqueles sob tratamento concomitante com relaxantes musculares.
Também necessitam de monitoração, os pacientes que já foram submetidos a tratamento com canamicina e/ou estreptomicina, com consequente perda da função auditiva de alta frequência, o que geralmente é imperceptível pelo paciente.
Gravidez e lactação: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
Categoria de risco C à gravidez.
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 idosos: não há restrições ou recomendações especiais com relação ao uso destes produtos por pacientes idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Pelo risco de danos ototóxicos e nefrotóxicos, é importante evitar o uso simultâneo com outras drogas potencialmente prejudiciais aos ouvidos ou aos rins, tais como os antibióticos aminoglicosídeos, as cefalosporinas, a anfotericina B, a ciclosporina, o metoxiflurano ou os diuréticos de alça.
Os antibióticos aminoglicosídeos podem potencializar muito a ação de relaxantes musculares.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Sulfato de neomicina + bacitracina zíncica deve ser conservado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 ºC). Proteger da luz.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/14b07f73-fc68-4c61-8998-3ccbbaf5b42d.pdf Página 1809 de 7280

Prazo de validade: 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 do produto pomada homogênea e amarela.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

– **Posologia:**

Aplicar sobre a região afetada uma fina camada do produto, 2 a 5 vezes ao dia com o auxílio de uma gaze.
O tratamento deve ser mantido por 2 a 3 dias, após os sintomas terem desaparecido.
Quando aplicado em grandes áreas ou em queimaduras, o tratamento deve ser realizado durante poucos dias (no máximo 8 a 10 dias), pelo risco de absorção sistêmica da neomicina.
Antes de aplicar o produto, lavar a região afetada com água e sabão, e secar cuidadosamente o local. Depois da aplicação, pode-se proteger a região tratada com gaze.

– **Informações para abertura da bisnaga:**

1) Para sua segurança, esta bisnaga está bem lacrada. Esta embalagem não requer o uso de objetos cortantes.
2) Retire a tampa da bisnaga (fig. 1).
3) Com a parte pontiaguda superior da tampa, perfure o lacre da bisnaga (fig.2).

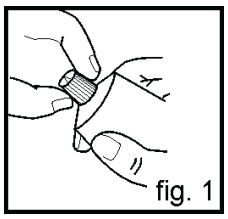


fig. 1

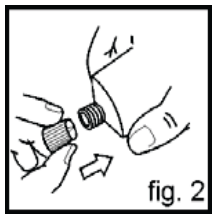


fig. 2

9. REAÇÕES ADVERSAS

As principais reações adversas de sulfato de neomicina + bacitracina zíncica.
Reação comum (> 1/100 e < 1/10): podem ocorrer reações alérgicas locais, limitadas ao local de aplicação em cerca de 1,5% dos pacientes.
Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis): pode ocorrer anafilaxia, incluindo choque anafilático.
Como a dose recomendada é baixa, geralmente não se espera nenhum efeito tóxico. Porém, nos casos de intensa superdose, podem ocorrer efeitos ototóxicos que podem resultar na perda completa da audição.
Quando o produto é absorvido sistemicamente, a neomicina pode causar insuficiência renal, danos no aparelho auditivo e no sistema labiríntico. Embora o dano renal (albuminúria, aumento do nitrogênio não protéico e cilindrúria) seja reversível, os danos no aparelho auditivo não são. Deve-se lembrar que os danos preexistentes no parênquima renal, com consequente redução da filtração glomerular, podem levar ao aumento dos níveis séricos de antibióticos e, assim, a efeitos deletérios no aparelho auditivo. Também podem ocorrer bloqueios neuromusculares, parestesias e dores musculares.

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

10. SUPERDOSE

A ocorrência de superdose é pouco provável pela via de administração tópica e pelo fato de os princípios ativos serem virtualmente isentos de absorção sistêmica. Caso uma dose excessiva do medicamento seja utilizada, lavar o local com água e sabão neutro ou com soro fisiológico, e secar com gaze. Nos casos de intensa superdose, podem ocorrer efeitos ototóxicos que podem resultar na perda completa da audição.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0571.0163
Registrado e produzido: Belfar Ltda.
CNPJ: 18.324.343/0001-77
Rua Alair Marques Rodrigues, nº 516, Belo Horizonte (MG) – CEP 31.560-220

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/14b07f73-fc68-4c61-8998-3ccbbaf5b42d.pdf Página 1810 de 7280

SAC: 0800 031 0055

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 21/06/2021.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/14b07f73-fc68-4c61-8998-3ccbbaf5b42d.pdf Página 1811 de 7280

Anexo B

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	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/02/2021	0465552/21-4	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	–	VPS	– 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT BG AL X 10 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT 50 BG AL X 10 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT BG AL X 15 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT 50 BG AL X 15 G
31/10/2023	1191180/23-9	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS SÍMBOLO DE RECICLAGEM	VPS	– 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT BG AL X 10 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT 50 BG AL X 10 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT BG AL X 15 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT 50 BG AL X 15 G

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/14b07f73-fc68-4c61-8998-3ccbbaf5b42d.pdf

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
31/10/2024	Gerado no momento do peticionamento.	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	DIZERES LEGAIS	VPS	– 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT BG AL X 10 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT 50 BG AL X 10 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT BG AL X 15 G – 5 MG + 250 UI/G POM DERM CT 50 BG AL X 15 G

Anexo A

Folha de rosto para a bula

Nimelit

Nimesulida

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimido simples

100mg

Nimelit

nimesulida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO
Comprimidos 100mg: Embalagem contendo 12 e 504 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
nimesulida.....100mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipiente: celulose microcristalina, lactose, amidoglicolato de sódio, docusato de sódio, óleo vegetal hidrogenado, hiprolose, estearato de magnésio, álcool etílico* e água purificada*.
* Evapora durante o processo.

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 do 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 celocoxibe (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 significantemente 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 hiperalgesia térmica da pata induzida pela injeção de formalina na cauda, enquanto o diclofenaco ou celecoxibe parcialmente reduziram a hiperalgesia, 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 hiperalgesia 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 hiperalgesia 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

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1815 de 7280

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 $F_{2\alpha}$ 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 cicloxigenase – 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 anti-inflamatório 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 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 respiratória 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, Broggini 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 afficacy 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'-fenoximetanosulfonanilida) é um fármaco anti-inflamatório não-esteróide (AINE) que pertence à classe das sulfonanilidas 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 cicloxigenase. *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 (O_2), "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 gastrintestinal, 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 /lL.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.

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 mg/l ± 1,46) e t_{max} (1,93 h ± 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 mg/l; t_{max}=1,22 a 2,75 h e a AUC (18,43 mg/l.h), estava dentro da faixa de valores reportados para adultos (14,65 a 54,09 mg/l.h) ao passo que o clearance plasmático total sistêmico foi maior (138,50 mL/h/kg em crianças, 31,02 a 106,16 mL/h/kg). O volume de distribuição também foi ligeiramente superior em crianças (0,41 l/kg) do que em adultos (0,18 a 0,39 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 f_u 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 mg/l) e AUC (11,60 mg/l.h) em crianças foram dentro da faixa observada em adultos (C_{max} 0,96 a 1,57 mg/l; AUC 10,90 a 17,96 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.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1817 de 7280

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 Nimelit 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 gastrintestinal; 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.

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 Nimelit 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, Nimelit não é um substituto do ácido acetilsalicílico para profilaxia cardiovascular.
Uso em pacientes com distúrbios gastrintestinais
Em raras situações, nas quais ulcerações ou sangramentos gastrintestinais ocorrem em pacientes tratados com nimesulida, o medicamento deve ser suspenso. Assim como com outros AINEs, sangramento gastrintestinal ou ulceração/perfuração podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrintestinais. Caso ocorra sangramento gastrintestinal ou ulceração, o tratamento deverá ser descontinuado.
A nimesulida deverá ser utilizada com precaução em pacientes com distúrbios gastrintestinais, incluindo histórico de úlcera péptica, de hemorragia gastrintestinal, 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.
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 sangüíneo 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 gastrintestinal, dano das funções renal, cardíaca e hepática. Pacientes com mais de 65 anos podem ser tratados com a

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1818 de 7280

menor dose efetiva, 100mg 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 Nimelit.
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:
Nimelit 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 Nimelit deve ser avaliado os benefícios previstos para a mãe, contra os possíveis riscos para o embrião ou feto.
O uso de Nimelit 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. Nimelit 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
Nimelit 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 Nimelit, 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 Nimelit 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, bivalirrudina, 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.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1819 de 7280

Medicamentos: pralatrexato.
Efeito da interação: Falência renal aguda.
Medicamentos: tacrolimus.
Gravidade: Moderada.
Efeito da interação: Devido aos efeitos nas prostaglandinas renais, os inibidores da prostaglandina sintetase, como Nimelit, 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 , hidroclorotiazida , 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 Nimelit 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 Nimelit.
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
Nimelit deve ser mantido em temperatura ambiente (15 e 30º C), proteger da luz e da umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar 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.
Nimelit é um comprimido circular amarelado, isento de material estranho.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1820 de 7280

Aconselha-se administrar Nimelit comprimidos após as refeições. Recomenda-se que Nimelit, 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 sadios 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.

A segurança e eficácia de Nimelit 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): diarréia, 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 fogachos; 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 gastrintestinal 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 gastrintestinal 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 hidroeletrolítico) 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 sobre como proceder.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1821 de 7280

DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0392.0073

Farm. Resp.: Dra. Angelina Fernandes
CRF-GO n° 16016

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Vitamedic Ind. Farmacêutica Ltda.
Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01
DAIA - Anápolis - GO
CNPJ: 30.222.814/0001-31
Indústria Brasileira
XXXXXX- 09/18A





https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1822 de 7280

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 bulas**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações Relacionadas**
25/10/2018	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	- Mudança no campo composição - Alteração do Responsável Técnico	VP/VPS	100mg com ct bl al plas trans x 12 100mg com ct bl al plas trans x 504
28/04/2016	1639197/16-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	- Mudança na Razão Social da Empresa	VP/VPS	100mg com ct bl al plas trans x 12 100mg com ct bl al plas trans x 504
18/12/2015	1009909/15-3	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação À Intercambialidade	-	-	-	-	- Inclusão no Item IDENTIFICAÇÃO “Medicamento Similar Equivalente ao Medicamento De Referência”.	VP/VPS	100mg com ct bl al plas trans x 12 100mg com ct bl al plas trans x 504

24/09/2014	0811042/14-5	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de Texto de Bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	100mg com ct bl al plas trans x 12 100mg com ct bl al plas trans x 504

Anexo A

Folha de rosto para a bula

Nimelit

Nimesulida

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

Suspensão oral

50mg/mL

Nimelit

nimesulida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO
Suspensão oral gotas 50mg/mL: Embalagem contendo 1 e 50 frascos com 15mL

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada mL da suspensão oral contém:
nimesulida.....50mg
veículo q.s.p.....1mL
Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, goma xantana, sacarina sódica, sorbitol, álcool etílico, essência de morango, laurilsulfato de sódio, essência de baunilha, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico, ciclamato de sódio e água purificada.
Cada mL do produto contém 20 gotas e cada gota contém 2,5mg de nimesulida.
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, multicêntrico foi realizado em 42 crianças internadas, idades entre 6 meses e 8 anos, que sofrem de infecções agudas do trato respiratório, com febre, para investigar a atividade antipirética da nimesulida. No início, os pacientes foram alocados aleatoriamente para receber ou suspensão nimesulida oral, 5 mg/kg/dia divididos em 3 doses diárias, por cinco dias ou placebo. Ambos os grupos foram tratados simultaneamente com antibióticos: crianças menores de 5 anos de idade receberam 100 mg de amoxicilina/kg/dia, os mais de 5 anos receberam a eritromicina 40-50 mg/kg/dia. As medições de temperatura antes e durante as seis horas após a primeira dose da nimesulida mostrou uma diminuição média de um valor inicial de 38,89 ºC para 37,28 ºC às 6 horas. No grupo placebo, não foram observadas alterações significativas entre a avaliação inicial e o valor de 6 horas. A temperatura pela manhã estava dentro da escala normal no dia seguinte. A nimesulida foi bem tolerada. Os resultados indicam que a nimesulida tem um imediato efeito antipirético que pode muito bem ser clinicamente útil antes do início da terapia antibiótica.
Um total de 40 crianças com pequenas lesões traumáticas dos tecidos moles foram aleatoriamente designadas para tratamento oral com nimesulida (50 mg duas vezes ao dia) ou placebo por 5 dias numa investigação duplo-cego. Os resultados demonstraram que o tratamento com nimesulida foi associado com uma melhora significativa dos sintomas (dor em repouso e em movimento) e sinais (imobilidade, edema e hematoma), que foi estatisticamente superior ao que demonstrou para o placebo. Além disso, a nimesulida foi bem tolerada pelos pacientes e não foi associada a problemas gastrointestinais. Estes achados sugerem que a nimesulida é uma terapia adequada para crianças com pequenas lesões traumáticas.
Neste estudo clínico controlado foram observadas as atividades anti-inflamatórias e analgésicas da nimesulida e cetoprofeno administradas por via oral. Foram avaliados 71 pacientes pediátricos (com idades entre 7 a 14 anos) com distúrbios ortopédicos. Ambas as drogas foram eficazes. A maior vantagem da nimesulida foi a sua melhor tolerabilidade: apenas 3 pacientes tratados com nimesulida (8,6%) tiveram efeitos colaterais relacionados à droga, em comparação com 12 (33%) das crianças tratadas com cetoprofeno.
O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a eficácia e tolerabilidade do ibuprofeno, paracetamol e nimesulida em crianças com infecções do trato respiratório. Noventa crianças foram incluídas no estudo. Os pacientes foram divididos em três grupos. O primeiro grupo foi tratado com paracetamol 10 mg/kg três vezes por dia, o segundo grupo com ibuprofeno 10 mg/kg três vezes por dia, e o terceiro grupo recebeu nimesulida 2,5 mg/kg, duas vezes por dia durante 5 dias. Em duas horas após a administração, os pacientes do grupo nimesulida apresentaram temperatura corporal significativamente menor do que os pacientes em grupos de paracetamol e ibuprofeno ($p<0,05$); em 4 horas, os pacientes nos grupos nimesulida e ibuprofeno tiveram menor temperatura corporal do que aqueles tratados com paracetamol ($p<0,001$). A atividade antipirética da nimesulida foi superior ao paracetamol e ibuprofeno.
Neste estudo randomizado, a eficácia e a tolerabilidade da nimesulida foram comparadas com as do paracetamol. Foram incluídas 110 crianças (64 meninos, 46 meninas, com idade entre 3 a 6 anos) com a inflamação do trato respiratório superior e febre. Nimesulida suspensão (1,5 mg/kg, 3 vezes ao dia) ou xarope de paracetamol (10 mg/kg 4 vezes ao dia)

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1826 de 7280

foram administrados por via oral até febre ser debelada. A temperatura corporal foi registrada e local da dor e o desconforto geral avaliados. Três pacientes tratados com nimesulida e 6 pacientes tratados com paracetamol se retiraram do estudo, por de eventos adversos. A nimesulida foi tão eficaz como o paracetamol em reduzir a febre, dor local e desconforto geral em crianças com inflamação do trato respiratório superior.

Referências bibliográficas:
Lecomte J et al. Antipyretic effects of nimesulide in paediatric practice: a double-blind study. Curr Med Res Opin; 12(5): 296-303, 1991.
Giovannini M et al. A comparison of nimesulide and placebo in the treatment of minor traumatic soft tissue lesions in children. Drugs; 46 Suppl 1: 212-4, 1993.
Facchini R et al. Tolerability of nimesulide and ketoprofen in paediatric patients with traumatic or surgical fractures. Drugs; 46 Suppl 1: 238-41, 1993.
Ulukol B et al. Assessment of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen and nimesulide in children with upper respiratory tract infections. Eur J Clin Pharmacol; 55(9): 615-8, 1999.
Polidori G et al. A comparison of nimesulide and paracetamol in the treatment of fever due to inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children. Drugs; 46 Suppl 1: 231-3, 1993.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

A nimesulida (4'-nitro-2'-fenoximetanosulfonanilida) é um fármaco anti-inflamatório não-esteróide (AINE) que pertence à classe das sulfonanilidas 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 um 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 cicloxigenase. *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 (O_2), "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 gastrintestinal, 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/lL.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 liga às proteínas plasmáticas.

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 mg/l ± 1,46) e t_{max} (1,93 h ± 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 mg/l; t_{max}=1,22 a 2,75 h e a AUC (18,43 mg/l.h), estava dentro da faixa de valores reportados para adultos (14,65 a 54,09 mg/l.h) ao passo que o clearance plasmático total sistêmico foi maior (138,50 mL/h/kg em crianças, 31,02 a 106,16 mL/h/kg). O volume de distribuição também foi ligeiramente superior em crianças (0,41 l/kg) do que em adultos (0,18 a 0,39 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 f_u 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.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1827 de 7280

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 mg/l) e AUC (11,60 mg/l.h) em crianças foram dentro da faixa observada em adultos (C_{max} 0,96 a 1,57 mg/l; AUC 10,90 a 17,96 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 Nimelit 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 gastrintestinal; pacientes com distúrbios de coagulação graves; pacientes com insuficiência cardíaca grave; pacientes com insuficiência renal e/ou hepática.
Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

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 Nimelit 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, NIMELIT não é um substituto do ácido acetilsalicílico para profilaxia cardiovascular.
Uso em pacientes com distúrbios gastrintestinais
Em raras situações, nas quais ulcerações ou sangramentos gastrintestinais ocorrem em pacientes tratados com nimesulida, o medicamento deve ser suspenso. Assim como com AINEs, sangramento gastrintestinal ou ulceração/perfuração podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou história prévia de eventos gastrintestinais. Caso ocorra sangramento gastrintestinal ou ulceração, o tratamento deverá ser descontinuado.
A nimesulida deverá ser utilizada com precaução em pacientes com distúrbios gastrintestinais, incluindo histórico de úlcera péptica, de hemorragia gastrintestinal, colite ulcerativa ou doença de Crohn.
Uso em pacientes com insuficiência renal ou cardíaca

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1828 de 7280

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.
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 sangüíneo 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 gastrintestinal, dano das funções renal, cardíaca e hepática. Pacientes com mais de 65 anos podem ser tratados com a menor dose efetiva, 100mg 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 Nimelit.
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:
Nimelit 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 Nimelit deve ser avaliado os benefícios previstos para a mãe , contra os possíveis riscos para o embrião ou feto .
O uso de Nimelit 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. Nimelit 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
Nimelit 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 Nimelit 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 Nimelit 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

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1829 de 7280

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, bivalirrudina, 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
Efeito da interação: Devido aos efeitos nas prostaglandinas renais, os inibidores da prostaglandina sintetase, como Nimelit, 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, hidroclorotiazida , 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.
feito 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 Nimelit 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 Nimelit.
Medicamento-substância química
Não se aconselha a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
Interações Medicamento exame – laboratorial
Gravidade: Menor

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1830 de 7280

Teste de Sangue Oculto nas Fezes
Efeito da interação: resultado falso positivo

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (15 e 30º C), proteger da luz e da umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar 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.
Nimelit suspenção oral em gotas é uma suspensão homogênea de cor amarelada, com odor de baunilha e morango.
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 Nimelit gotas após as refeições. Recomenda-se que Nimelit, 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:
Cada gota contém 2,5 mg de nimesulida e cada 1 mL de Nimelit contém 50 mg de nimesulida. Pingar uma gota (2,5 mg) por kg de peso, duas vezes ao dia, diretamente na boca ou se preferir dilua em um pouco de água com açúcar.
Cada 1 mL do produto contém 20 gotas.
Populações especiais
Uso em pacientes com insuficiência renal
Tem sido demonstrado que a nimesulida tem o mesmo perfil cinético em voluntários sadios 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.
A segurança e eficácia de Nimelit somente são garantidas 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 80 gotas.
Agite antes de usar

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): diarréia, 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 fogachos; 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 gastrintestinal 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 são usualmente limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito, dor epigástrica, alteração visual e tontura, que são geralmente reversíveis com tratamento de

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1831 de 7280

suporte. Sangramento gastrintestinal 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 hidroeletrolítico) e de suporte após superdose de 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 sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS: 1.0392.0073

Farm. Resp. Dra. Angelina Fernandes
CRF-GO n° 16016

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Vitamedic Ind. Farmacêutica Ltda.
Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01
DAIA - Anápolis - GO
CNPJ: 30.222.814/0001-31
Indústria Brasileira
XXXXXX- 09/18A

PAPEL RECICLÁVEL

SAC
0800 62 2929
www.vitamedic.ind.br
VITAMEDIC

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/58139e99-41f7-4dd1-9613-003870c548a8.pdf Página 1832 de 7280

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	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bulas**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações Relacionadas**
25/10/2018	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	- Mudança no Item composição - Alteração do Responsável do Técnico	VP/VPS	50mg/mL sus oral fr plas opc got x 15mL 50mg/mL sus oral ct 50 fr plas opc got x 15mL
26/04/2016	1639197/16-7	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	- Mudança na Razão Social da Empresa	VP/VPS	50mg/mL sus oral fr plas opc got x 15mL 50mg/mL sus oral ct 50 fr plas opc got x 15mL

18/12/2015	1009909/15-3	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação À Intercambialidade	-	-	-	-	- Inclusão no Item IDENTIFICAÇÃO “Medicamento Similar Equivalente ao Medicamento De Referência”.	VP/VPS	50mg/mL sus oral fr plas opc got x 15mL 50mg/mL sus oral ct 50 fr plas opc got x 15mL
24/09/2014	0811042/14-5	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização de Texto de Bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	50mg/mL sus oral fr plas opc got x 15mL 50mg/mL sus oral ct 50 fr plas opc got x 15mL

PAPEL: AP 56G
TINTA: OFFSET - PRETA
Medida da bula: 10,5x15,5 cm
frente/verso
Tipologia:
OMOPREL ⇦ FUTURA XBIK BT corpo 12
omeprazol ⇦ FUTURA XBIK BT corpo 9
Texto da bula: switzerland e switzerlandnegrito corpo 6,0

NOVA CORREÇÃO 2ª. PROVA - 25/04/2012

Favor conferir e devolver assinado, pelo Fax: (31) 3423-1414

Autorizado Sim ☐ Não ☐

Atenção: não autorize a confecção do trabalho enquanto houver ressalvas. Aguarde NOVA PROVA.

Data:____/____/ 2012 Nome:_____

Assinatura:_____

OMOPREL
omeprazol

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL
FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Cápsula: embalagens com 14, 28 e 56 cápsulas de 20mg
embalagens com 7, 14, 28 e 56 cápsulas de 40mg
COMPOSIÇÃO
Cada cápsula contém:
Omeprazol (gastro-resistente).....20 ou 40mg
Excipientes q.s.p.....1 cápsula
Excipientes: fosfato de sódio bibásico, lauril sulfato de sódio, carbonato de cálcio, açúcar, manitol, amido, hidroxipropilmetilcelulose, copolímero de metacrilato, dietilftalato, polietilenoglicol, talco, dióxido de titânio, hidróxido de sódio, polissorbato, povidona, metilparabeno, propilparabeno.
INFORMAÇÕES AO PACIENTE
• Ação do medicamento
O início da ação do omeprazol é rápido. Observa-se que os pacientes com úlcera duodenal apresentam em geral alívio precoce dos sintomas. Mais de 95% conseguem obter cicatrização da úlcera em cerca de 4 semanas.
• Indicações do medicamento
O omeprazol está indicado nas úlceras pépticas benignas, tanto gástrica como duodenal. Os resultados obtidos na úlcera duodenal são superiores aos obtidos na úlcera gástrica, verificando-se índices de cicatrização de quase 100% após 2 a 4 semanas de tratamento, com as doses recomendadas. Outra característica resultante dos estudos clínicos foi a eficácia do omeprazol no tratamento de úlceras resistentes a outros tipos de agentes antiulcerosos, embora seu papel exato, nessas condições, não tenha sido totalmente esclarecido. Os resultados na úlcera duodenal, com apenas 2 semanas de tratamento, evidenciam níveis de cura geralmente superiores a 70%, que estão acima dos observados com outros agentes antiulcerosos.
A esofagite de refluxo, requer períodos mais prolongados de tratamento. Mesmo assim, após 4 semanas já se observam índices de cura superiores a 80%.
Pelas suas características de ação, 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.
O omeprazol também é indicado no tratamento de erradicação do *H. pylori* em esquemas de terapia múltipla e na proteção da mucosa gástrica contra danos causados por antiinflamatórios não-esteroidais.
Na esofagite de refluxo em crianças com mais de 1 ano de idade.
• Riscos do medicamento
Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade ao omeprazol.

"ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO NA FAIXA ETÁRIA INFERIOR A 1 ANO."

Precauções e Advertências: o omeprazol não provocou alterações laboratoriais relativas à função hepática e renal em indivíduos normais. Entretanto, deve ser administrado com supervisão adequada a indivíduos com função hepática ou renal alteradas.
Na presença de úlcera gástrica, a possibilidade de malignidade da lesão deve ser precocemente afastada, uma vez que o uso do omeprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico desta patologia.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.
Gravidez e lactação: ainda não há estudos conclusivos com omeprazol durante a gravidez e a lactação, 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.

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

Pacientes idosos: Omoprel (omeprazol) poderá ser usado em pacientes acima de 65 anos de idade, desde que observadas as contraindicações, precauções, interações medicamentosas e reações adversas deste medicamento.
Interações medicamentosas: embora em menor proporção que os antagonistas H_2, o omeprazol também pode inibir o metabolismo das drogas que dependem do citocromo p-450 mono oxigenase hepática. Nesses casos, quando houver necessidade da administração concomitante desse tipo de droga, recomenda-se a adequação das doses das mesmas.
- Diazepam, fenitoína e warfarina (medicamentos metabolizados por oxidação hepática) podem ter sua eliminação retardada pelo omeprazol.
- É necessário verificar as dosagens dessas drogas, bem como vigiar possíveis interações com teofilina.
- Não se verificou interação com o propranolol.
- Não foram observadas interações na administração concomitante de omeprazol com antiácidos ou alimentos.

"INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS."
"INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO."
"NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE."

• Modo de uso
Aspecto físico:
Cápsula 20mg - branca e azul;
Cápsula 40mg - branca e vinho.
Posologia:
Adultos
Úlceras duodenais: 20mg uma vez ao dia, antes do café da manhã, durante duas a quatro semanas.
Úlceras gástricas e esofagite de refluxo: 20mg uma vez ao dia, antes do café da manhã, durante quatro a oito semanas.
Profilaxia de úlceras duodenais e esofagite de refluxo: 20mg antes do café da manhã.
Síndrome de Zollinger-Ellison: a dosagem deve ser individualizada de maneira a se administrar a menor dose capaz de reduzir a secreção gástrica ácida abaixo de 10 mEq durante a hora anterior à próxima dose. A posologia inicial é normalmente de 60mg em dose única; posologias superiores a 80mg/dia devem ser administradas em duas vezes.
Esofagite de refluxo em crianças
Crianças acima de 20Kg: 20mg em dose única administrada pela manhã com o auxílio de líquido. Caso a criança tenha dificuldade para engolir, as cápsulas podem ser abertas e o seu conteúdo pode ser misturado com líquido e ingerido imediatamente. Se necessário, a dose poderá ser aumentada, a critério médico, até, no máximo, 40mg/dia.
Esquecimento de dose (dose omitida): no caso de esquecimento de uma dose, orientar o paciente a tomar assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, a dose esquecida deve ser desprezada e deve-se voltar ao esquema normal. Não devem ser tomadas duas doses ao mesmo tempo.

"SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO."

"NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO."

"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."

• Reações adversas
Não são frequentes e, quando presentes, geralmente têm intensidade leve, desaparecendo com a continuação do tratamento ou após a suspensão do mesmo. As mais comuns são: cefaléia, astenia, diarréia, gastroenterite, dor muscular, reações alérgicas (incluindo, raramente, anafilaxia) e púrpura ou petéquia.
• Conduta em caso de superdose
Doses únicas orais de até 160mg foram bem toleradas. Além do tratamento sintomático, nenhuma recomendação terapêutica específica pode ser dada nos casos de superdosagem.
• Cuidados de conservação e uso
Conservar o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
• Características farmacológicas
O omeprazol age por inibição da $H^+K^+ATPase$, enzima localizada especificamente na célula parietal do estômago e responsável por uma das etapas finais no mecanismo de produção de ácido a nível gástrico. Assim, através dessa ação seletiva, há uma diminuição da acidez tanto pela redução da secreção ácida basal como da estimulada pela pentagastrina. A administração diária de omeprazol em dose única, via oral, causa rapidamente a inibição da secreção ácida gástrica.

"VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA."

MS 1.0571.0083

Número do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE EMBALAGEM

Farmacêutico Responsável:
Dr. Rander Maia - CRF-MG 2546

S.A.C.: 0800 0310055

G

BELFAR LTDA.
Rua Alair Marques Rodrigues, 516
Belo Horizonte - MG - CEP 31560-220
C.N.P.J.: 18.324.343/0001-77
Indústria Brasileira

BELFAR

ÚLTIMA APROVAÇÃO: 30/08/2011 - VEGETAL: 10/08/2010 - VEGETAL: 18/01/2012

fosfato sódico de prednisolona

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução oral

3 mg/mL

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/5a6b0576-1505-4685-870a-36e9d9842dfe.pdf

fosfato sódico de prednisolona
Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:
fosfato sódico de prednisolona

FORMAS FARMACÊUTICAS:
Solução oral

APRESENTAÇÕES:
3 mg/mL - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 60 mL + copo dosador
3 mg/mL - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 120 mL + copo dosador
3 mg/mL - Caixa contendo 50 frascos plásticos âmbar de 60 mL + 50 copos dosadores
3 mg/mL - Caixa contendo 50 frascos plásticos âmbar de 120 mL + 50 copos dosadores
3 mg/mL - Caixa contendo 50 frascos plásticos âmbar de 100 mL + 50 copos dosadores

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO ORAL

COMPOSIÇÃO:
Cada mL de solução oral contém:
fosfato sódico de prednisolona*.....4,02 mg*
*(equivalente a 3 mg de prednisolona)
Veículo q.s.p.....1 mL
(sorbitol 70%, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, edetato dissódico diidratado, metilparabeno, ciclamato de sódio, sacarina sódica, essência de cereja, água purificada).

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O fosfato sódico de prednisolona solução oral é indicado como agente anti-inflamatório e imunossupressor em patologias cujos mecanismos fisiopatológicos envolvam processos inflamatórios e/ou autoimunes; para o tratamento de condições endócrinas; e em composição de esquemas terapêuticos em algumas neoplasias:

- Distúrbios Endócrinos:
Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (sendo que corticosteroides naturais como cortisona ou hidrocortisona são de primeira escolha). Análogos sintéticos podem ser utilizados em conjunto com mineralocorticoides, quando necessário (na infância a suplementação de mineralocorticoides é especialmente importante); hiperplasia adrenal congênita; tireoidite não-supurativa; hipercalcemia associada ao câncer.

- Distúrbios Reumáticos:
Como terapia adjuvante para administração a curto prazo (para reverter paciente em episódio agudo ou exacerbado) em: artrite psoriática, artrite reumatoide, incluindo artrite reumatoide juvenil (em casos particulares serão utilizadas terapias de manutenção de baixas doses); espondilite anquilosante; bursite aguda e subaguda; tenossinovite aguda inespecífica; artrite gotosa aguda; osteoartrite pós-traumática; sinovites osteoartríticas; epicondilites.

- Colagenoses:
Durante exacerbação ou como terapia de manutenção em casos particulares de lúpus eritematoso sistêmico, cardite reumática aguda.

- Doenças Dermatológicas:
Pênfigo; dermatite herpetiforme bolhosa; eritema multiforme grave (Síndrome de Stevens-Johnson); dermatite esfoliativa; micoses fungoides; psoríase grave; dermatite seborréica grave.

- Estados Alérgicos:
Controle de condições alérgicas graves ou incapacitantes refratárias aos meios adequados de tratamentos convencionais; rinite alérgica perene ou sazonal; dermatite de contato; dermatite atópica; doenças do soro; reações de hipersensibilidade a drogas.

- Doenças Oftálmicas:
Processos inflamatórios e alérgicos agudos e crônicos graves: envolvendo o olho e seus anexos como úlceras marginais alérgicas da córnea; herpes zoster oftálmico; inflamação do segmento anterior; coroidite e uveíte posterior difusa; oftalmia simpática; conjuntivite alérgica; ceratite; coriorretinite; neurite óptica; irites e iridociclites.

- Doenças Respiratórias:
Sarcoidose sintomática; Síndrome de Löefler não-tratável por outros meios; beriliose; tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada quando usado concomitantemente à quimioterapia antituberculose apropriada; pneumonite por aspiração; asma brônquica.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/5a6b0576-1505-4685-870a-36e9d9842dfe.pdf Página 1837 de 7280

- Distúrbios Hematológicos:
Púrpura trombocitopênica idiopática em adultos; trombocitopenia secundária em adultos; anemia hemolítica adquirida (autoimune); eritroblastopenia (anemia eritrocítica); anemia hipoplásica congênita (eritroide).

- Doenças Neoplásicas:
Para o tratamento paliativo de leucemia e linfomas em adultos; leucemia aguda infantil.

- Estados Edematosos:
Para indução de diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica idiopática ou devida ao lúpus eritematoso, sem uremia.

- Doenças Gastrintestinais:
Manutenção do paciente após um período crítico da doença em colite ulcerativa e enterite regional.

- Doenças Neurológicas:
Exacerbações agudas da esclerose múltipla.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Foram compilados resultados do tratamento de todas as crianças com anemia de Diamond-Blackfan registradas na Sociedade Japonesa de Hematologia Pediátrica entre 1988 e 1998. Cinquenta e quatro crianças foram identificadas. O tratamento de 1a linha instituído para todas as crianças foi a prednisolona (2 mg/kg/dia); em 17 crianças, houve necessidade de iniciar tratamento com ciclosporina A (CsA). A probabilidade de remissão sem necessidade de medicamento foi significantemente maior para as crianças tratadas somente com prednisolona em comparação com aquelas que necessitaram uso de CsA.
Foram randomizados 359 pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) para receber prednisolona (60 mg/m² na indução e 40 mg/m² nas intensificações) ou dexametasona (8 mg/m² na indução e 6 mg/m² nas intensificações). A sobrevida livre de eventos após 8 anos de seguimento foi de 81,1 ±3,9% para a dexametasona e 84,4 ±5,2% para a prednisolona, no grupo de risco básico (P=0,217), e de 84,9 ±4,6% para a dexametasona e 80,4 ±5,1% para a prednisolona, no grupo de risco intermediário (P=0,625). Embora o número absoluto de pacientes que apresentaram toxicidade grave tenha sido maior no grupo dexametasona, não se observou diferença estatisticamente significativa.
Estudo avaliou a eficácia e a segurança de um esquema de 6 ciclos (repetidos a cada 21 dias) com mitoxantrona (14 mg/m²; D1), clorambucil (10 mg/d; D1 a D10 e prednisolona (25 mg/m²; D1 a D10) no tratamento de 130 portadores de linfoma não-Hodgkin (LNH) (88 com baixo grau e 42 com alto grau). No grupo de LNH de baixo grau, observou-se 86% de resposta (50%, resposta completa; 36%, resposta parcial), e no grupo de alto grau, a taxa de resposta foi de 64% (33%, resposta completa; 31%, resposta parcial). A toxicidade foi considerada baixa.
O esquema de melfalano com prednisolona (MP) foi comparado com a associação de mitoxantrona, vincristina e prednisolona (NOP) em um estudo fase III envolvendo 151 portadores de mieloma múltiplo (MM). No esquema MP, a dose de prednisolona usada foi de 100-200 mg/dia, do D1 ao D4, repetidos a cada 4 semanas, e no esquema NOP a dose de prednisolona foi de 250 mg do D1 ao D4 e do D17 ao D20. Os dois esquemas estavam programados para serem repetidos por até 1 ano. A taxa de resposta nos pacientes tratados com MP e NOP foram de 60% e 64% (P =NS) e o tempo para progressão foi de 16 meses (IC95%, 14-51 meses) e 21 meses (IC95%, 15-27 meses; P =NS), respectivamente. A mediana da sobrevida foi superior nos pacientes tratados com MP (31 meses [IC95%, 21-43 meses] vs. 14 meses [IC95%, 7-21 meses]; P =0,02), indicando superioridade do esquema MP.
Foram comparados dois esquemas de prednisolona oral no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI): dose baixa (0,5 mg/kg/dia) e dose convencional (1,0 mg/kg/dia). Cinquenta e nove pacientes adultos foram randomizados para cada um dos tratamentos, não se observando diferença estatística para as taxas de remissão entre os grupos (35% no grupo “dose baixa” e 39% no grupo “dose convencional”). Entretanto, o tempo médio de hospitalização foi menor no grupo “dose baixa” (20 dias vs. 50 dias; P < 0,001). Em conclusão, o tratamento da PTI com prednisolona oral em dose baixa tem a mesma eficácia da dose alta, mas se associa a menor tempo de permanência intra-hospitalar.
A prednisolona foi comparada com outros corticosteroides no tratamento da artrite reumatoide (AR). Foi conduzido estudo com 142 pacientes para comparar, durante 12 semanas, a prednisolona (7,5 mg/dia) com budesonida em cápsulas de liberação ileal (3 mg ou 9 mg) e placebo. A prednisolona e a budesonida 9 mg tiveram eficácia semelhante na melhora da artrite, resposta esta que teve magnitude superior ao placebo e à budenosida 3 mg. O critério de resposta ACR20 foi atingido em 25% dos pacientes tratados com placebo, 22% com budesonida 3 mg, 42% com budesonida 9 mg e 56% com prednisolona 7,5 mg. Eventos adversos atribuíveis aos glicocorticoides foram semelhantes nos grupos tratados com os mesmos. Não se observou rebote dos sintomas após a suspensão dos tratamentos.
Foi observada melhora nas seguintes variáveis após tratamento com prednisolona (na dose de 0,4 mg/kg/dia) durante 10 dias, em comparação com o placebo em pacientes com artrite reumatoide juvenil: grau de fraqueza muscular; fadiga; avaliação subjetiva global; avaliação global pelo médico; índices articulares de articulações comprometidas.
Foram comparados dois esquemas de corticosteroides para o tratamento da crise asmática: 65 pacientes adultos foram randomizados para tratamento parenteral (hidrocortisona, 100 mg IV a cada 6 horas por 72 horas) ou oral (prednisolona, 100 mg VO uma vez ao dia por 72 horas). Todos os pacientes receberam corticosteroides inalatórios e broncodilatadores. Observou-se melhora significativa dos sintomas e do pico de fluxo expiratório (PEF) nos dois braços de tratamento, sem que houvesse diferença entre eles. A tolerabilidade também foi igual nos dois grupos, indicando que a prednisolona é uma alternativa eficaz e segura à corticoterapia parenteral no tratamento da exacerbação asmática em adultos.
Estudo duplo-cego controlado com placebo avaliou o impacto clínico e radiológico de um tratamento curto com prednisolona em pacientes com polipose nasal. Quarenta pacientes foram randomizados para prednisolona (50 mg/dia por 14 dias) ou placebo. A eficácia do tratamento foi avaliada pela avaliação médica, questionário de sintomas, rinoscopia e ressonância magnética (RM). Ao final de duas semanas, observou-se melhora dos sintomas nasais somente nos pacientes tratados com prednisolona, e tanto a MR quanto a rinoscopia mostraram redução do tamanho dos pólipos somente após o corticosteroide. O tratamento com prednisolona foi bem tolerado, sendo a insônia o único evento adverso relatado com frequência superior ao grupo placebo.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/5a6b0576-1505-4685-870a-36e9d9842dfe.pdf Página 1838 de 7280

Resultados positivos foram obtidos em um estudo tailandês com 105 pacientes randomizados para prednisolona (50 mg/dia) ou placebo durante 14 dias. A resposta clínica foi avaliada pelo escore de sintomas nasais, índice de pico de fluxo e escore de pólipos nasais. Além disso, foi realizada rinoscopia e exames radiográficos para avaliar o tamanho dos pólipos. Observou-se melhora clínica e redução do tamanho dos pólipos apenas nos pacientes tratados com prednisolona (P<0,001 para todas as variáveis). A presença de pólipos grau 3 ou superior foi um preditor de menor resposta ao tratamento.
Um estudo controlado com placebo conduzido na Turquia avaliou a associação de prednisolona (20 mg, duas vezes ao dia) nos primeiros 40 dias de tratamento com esquema antituberculoso em pacientes HIV-negativos com TBP. Em comparação com o grupo placebo, os pacientes tratados com o corticosteroide apresentaram resolução mais rápida da febre, maior ganho de peso corporal, maior elevação da albumina sérica, melhora radiológica e negativação do escarro mais rápida e menor tempo de permanência no hospital. Nenhum evento adverso significativo foi observado.
Foram acompanhados 280 pacientes com sarcoidose pulmonar estágios I e II, sem manifestações extrapulmonares, que foram randomizados para tratamento com prednisolona por 6 meses, 12 meses ou para observação somente. A dose de prednisolona prescrita foi de 40 mg/dia, com redução gradual de 5 mg a cada semana até a dose de manutenção de 10 mg/dia. Observou-se regressão radiológica mais significativa nos pacientes tratados com prednisolona.
Foram comparadas duas estratégias anti-inflamatórias em 40 pacientes com uveíte que seriam submetidos a facoemulsificação e implante de lente acrílica intraocular: grupo 1, dose única de metilprednisolona IV (15 mg/kg), 30 minutos antes da cirurgia; grupo 2, prednisolona VO (0,5 mg/kg/dia), iniciada duas semanas antes da cirurgia, com desmame gradual após o procedimento. A flarefotometria (que mede o número de partículas em suspensão no humor aquoso) mostrou maior aumento no número do "flare" e de células na câmara anterior nos pacientes que receberam o corticosteroide IV, em comparação com a prednisolona VO, indicando que o último foi mais eficaz em preservar a integridade da barreira hemato-aquosa.
Foi avaliado se o prolongamento da corticoterapia além das 8 semanas do esquema convencional poderia diminuir a taxa de recidivas. Quarenta e cinco crianças no primeiro episódio de SNI foram randomizadas para o tratamento convencional de 8 semanas ou tratamento prolongado de 16 semanas (2,0 mg/kg/dia por 4 semanas → 1,5 mg/kg/dia por 4 semanas → 1,5 mg/kg em dias alternados por 4 semanas → 1,0 mg/kg em dias alternados por 4 semanas). O tempo até a primeira recidiva foi maior nos pacientes tratados com o esquema prolongado (média, 222,2 dias; mediana, 120 dias) em comparação com o esquema convencional (média, 134,3 dias; mediana, 96,5 dias). A porcentagem de pacientes sem recidivas 6 e 12 meses após a interrupção do corticosteroide foi de 40,9% e 27,3%, para o tratamento prolongado e 21,7% e 8,7% para o tratamento convencional, respectivamente.
Foi comparada a budesonida oral com a prednisolona no tratamento da colite ulcerativa, em 72 pacientes, durante 9 semanas. A dose utilizada de prednisolona foi de 40 mg/dia, com desmame gradual. Observou-se equivalência dos dois tratamentos em relação ao escore endoscópico, mas em relação ao escore histopatológico, a prednisolona foi superior. Por ter baixa biodisponibilidade por via oral, a budesonida não interferiu na secreção endógena de cortisol, ao contrário da prednisolona.

Ohga, S. et al. Diamond-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. International Journal of Hematology. v. 79, p. 22-30, 2004.
Igarashi, S. et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. Journal of the American Society of Clinical Oncology, v. 23, p. 6489-6498, 2005.
Bernard, T. et al. Mitoxantrone, chlorambucil and prednisolone in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Leukemia & Lymphoma, v. 15, p. 481-485, 1994.
Keldsen, N. et al. Multiple myeloma treated with mitoxantrone in combination with vincristine and prednisolone (NOP regimen) versus melphalan and prednisolone: a phase III study. Nordic Myeloma Study Group (NMSG). European Journal of Hematology, v.
51, p. 80-85, 1993.
Ohmine, K. et al. Low-dose prednisolone therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Rinsho Ketsueki. The Japanese journal of Clinical Hematology, v. 41, p. 8-11, 2000.
Kirwan, J.R. et al. A randomised placebo controlled 12 week trial of budesonide and prednisolone in rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases, v. 63, p. 688-695, 2004.
Wallace, C.A. et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and Rheumatism, v. 64, p. 2012-2021, 2012.
Dembla, G. et al. Oral versus intravenous steroids in acute exacerbation of asthma--randomized controlled study. The Journal of the Association of Physicians of India, v. 59, p. 621-623, 2011.
Hissaria, P. et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 118, p.128-133, 2006.
Kirtsreesakul, V. et al. Clinical efficacy of a short course of systemic steroids in nasal polyposis. Rhinology, v. 49, p. 525-532, 2011.
Bilaceroglu, S. et al. Prednisolone: a beneficial and safe adjunct to antituberculosis treatment? A randomized controlled trial. The international journal of tuberculosis and lung disease. The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease, v. 3, p. 47-54, 1999.
Eule, H. et al. Corticosteroid therapy of intrathoracic sarcoidosis stages I and II--results of a controlled clinical trial. Zeitschrift fur Erkrankungen der Atmungsorgane 149, 142-147, 1977.
Meacock, W.R. et al. Steroid prophylaxis in eyes with uveitis undergoing phacoemulsification. The British Journal of Ophthalmology, v. 88, p. 1122-1124, 2004.
Bagga, A. et al. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology, v.
13, p. 824-827, 1999.
Lofberg, R. et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. Gastroenterology, v. 110, p. 1713-1718, 1996.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A prednisolona é rapidamente absorvida pelo trato gastrintestinal quando administrada oralmente. A ligação da prednisolona às proteínas plasmáticas é de 70 a 90% e sua meia-vida é de 2 a 4 horas. A metabolização é hepática e é excretada na urina como conjugados de sulfato e glicuronídeos.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/5a6b0576-1505-4685-870a-36e9d9842dfe.pdf Página 1839 de 7280

A prednisolona é um análogo sintético adrenocorticosteroide; é um esteroide sob a forma de álcool livre ou esterificado, com propriedades predominantes dos glicocorticoides. Pode reproduzir alguns efeitos dos glicocorticoides endógenos, mas após a administração de altas doses terapêuticas podem surgir efeitos que necessariamente não se assemelham aos dos hormônios adrenocorticais.

A prednisolona pode causar alguns efeitos metabólicos baseados em sua propriedade glicocorticoide: estímulo da gliconeogênese; aumento do depósito de glicogênio no fígado; inibição da utilização da glicose; diminuição da tolerância a carboidratos; atividade anti-insulínica; aumento do catabolismo proteico; aumento da lipólise; estímulo da síntese e armazenamento de gordura; aumento da taxa de filtração glomerular (aumento na excreção urinária de urato sem alteração na excreção de creatinina); excreção aumentada de cálcio.

A produção de eosinófilos e linfócitos é diminuída e há estímulo da eritropoiese e da produção de leucócitos polimorfonucleares. Há inibição dos processos inflamatórios (edema, deposição de fibrina, dilatação capilar, migração de leucócitos e fagocitose), e de estágios tardios da cicatrização (proliferação capilar, deposição de colágeno e cicatrização).

Com o uso de prednisolona, a corticotrofina tem a sua produção inibida e isso leva à supressão da produção de corticosteroides andrógenos. Pode haver alguma atividade mineralocorticoide, ocorrendo estímulo da perda de potássio intracelular e entrada de sódio nas células. Esse efeito é evidente nos rins, e pode levar ao aumento da retenção de sódio e à hipertensão.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes alérgicos à prednisolona ou a qualquer outro componente da fórmula; e para pacientes com infecções fúngicas sistêmicas ou infecções não controladas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Em pacientes sob terapia com corticosteroides submetidos a situações incomuns de estresse (trauma, cirurgia, etc.), recomenda-se que a dosagem de corticosteroides seja aumentada rapidamente, antes, durante e após a situação estressante.

Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem aparecer durante o tratamento.

Durante o uso de corticosteroides pode haver diminuição da resistência e dificuldade na localização de infecções.

O uso prolongado de corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível lesão dos nervos ópticos e pode aumentar a ocorrência de infecções secundárias oculares devido a fungos e viroses.

Doses médias e elevadas de hidrocortisona e cortisona podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sódio e água e aumento da excreção de potássio. Esses efeitos ocorrem menos frequentemente com os derivados sintéticos, a não ser quando utilizados em altas doses.

Altas doses de corticosteroides, bem como doses habituais, podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e água e aumento da excreção de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio. Considerar a possibilidade de dieta hipossódica e suplementação de potássio, quando os corticosteroides forem utilizados.

Quando em terapia com corticosteroides, os pacientes não devem ser vacinados contra varíola. Outras imunizações não devem ser feitas em pacientes sob corticoterapia, especialmente em altas doses, devido aos possíveis riscos de complicações neurológicas e a ausência de resposta imune.

Crianças e adultos sob terapia imunossupressora são mais sensíveis a infecções do que indivíduos saudáveis. Varicela e sarampo, por exemplo, podem ter um curso mais grave e até fatal em crianças e adultos não-imunes sob corticoterapia. Em crianças e adultos que não tiveram infecções causadas por esses agentes, deve-se ter o cuidado especial de evitar a exposição aos mesmos. Desconhece-se como a dose, via e duração de administração de corticosteroides podem afetar o risco de desenvolvimento de infecção disseminada. A contribuição da causa da doença e/ou tratamento prévio com corticosteroides a este risco também é desconhecida. Se o paciente for exposto à varicela, pode ser indicada a profilaxia com imunoglobulina específica para varicela. Se o paciente for exposto ao sarampo, pode ser indicada a profilaxia com *pool* de imunoglobulinas intramuscular. Caso ocorra o desenvolvimento da varicela, deve-se considerar o tratamento com agentes antivirais.

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

O uso de prednisolona em tuberculose ativa deve ser restrito a casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nas quais o corticosteroide é usado para o controle da doença associado a um regime antituberculoso apropriado.

Quando os corticosteroides forem indicados a pacientes com tuberculose latente ou com reatividade à tuberculina é necessária rigorosa observação, pois pode haver reativação da doença. Durante corticoterapia prolongada, estes pacientes devem receber quimioprofilaxia.

Lactação: a prednisolona é excretada no leite materno em baixos níveis (menos de 1% da dose administrada). Medidas de cautela devem ser tomadas quando a prednisolona é administrada a lactantes.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/5a6b0576-1505-4685-870a-36e9d9842dfe.pdf Página 1840 de 7280

Recém-nascidos e crianças de mães que receberam doses altas de corticosteroides, durante a gravidez, devem ser observados quanto a sinais de hipoadrenalismo.

As crianças que utilizam esteroides, em longo prazo, devem ser cuidadosamente observadas em relação ao aparecimento de reações adversas graves potenciais, como: obesidade, retardo no crescimento, osteoporose (diminuição da densidade óssea) e supressão adrenal.

Há risco de insuficiência adrenal em função de retirada súbita do fármaco após terapia prolongada, podendo ser evitada mediante redução gradativa da dose.

Em casos de insuficiência adrenocortical induzida por prednisolona, pode-se minimizar o quadro por redução gradual da dosagem. Devido à possibilidade de persistência desse quadro após a interrupção do tratamento por algum tempo, pode ser necessário reiniciar a corticoterapia em situações de estresse. Como a secreção de mineralocorticoide pode estar reduzida, deve-se administrar concomitantemente sais ou mineralocorticoides.

Nos pacientes com insuficiência hepática, pode ser necessária uma redução da dose. No tratamento de doenças hepáticas crônicas ativas com prednisolona, as principais reações adversas, como: fratura vertebral, hiperglicemia, diabete, hipertensão, catarata e síndrome de Cushing, ocorreram em cerca de 30% dos pacientes.

Em pacientes portadores de hipotireoidismo ou com cirrose, existe aumento do efeito do corticosteroide.

Pacientes portadores de herpes simples ocular devem utilizar corticosteroides com cautela pois pode haver possível perfuração de córnea.

A menor dose possível de corticosteroide deve ser utilizada a fim de se controlar as condições sob tratamento. Quando a redução da dosagem for possível, esta deve ser feita gradualmente.

Podem aparecer distúrbios psíquicos quando do uso de corticosteroides, variando desde euforia, insônia, alteração do humor, alteração de personalidade, depressão grave até manifestações de psicose ou instabilidade emocional. Tendências psicóticas preexistentes podem ser agravadas pelos corticosteroides.

Em hipoprotrombinemia, o ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cautela quando associado à corticoterapia.

Deve haver cuidado na utilização de esteroides em casos de colite ulcerativa não-específica, caso haja possibilidade de perfuração iminente (já que há risco de perfuração gastrointestinal), abscesso ou outras infecções piogênicas; diverticulite; anastomoses de intestino; úlcera péptica ativa ou latente; insuficiência renal; hipertensão; osteoporose (diminuição da densidade óssea) e *miastenia gravis*.

O crescimento e desenvolvimento de crianças sob corticoterapia prolongada devem ser observados cuidadosamente.

Embora estudos clínicos controlados tenham demonstrado a efetividade dos corticosteroides em aumentar a rapidez da resolução do problema das exacerbações agudas da esclerose múltipla, eles não demonstraram que os corticosteroides afetam o resultado final do histórico natural da doença. Os estudos mostram que doses relativamente maiores de corticosteroides são necessárias para alcançar um efeito significativo.

Pressão arterial, peso corporal, dados rotineiros de laboratório, incluindo glicose pós-prandial de 2 horas e potássio sérico, raio-x de tórax e partes superiores devem ser obtidos a intervalos regulares.

Como estudos adequados de reprodução humana não foram feitos com corticosteroides, o uso de prednisolona na gravidez, lactação ou em mulheres com potencial de engravidar, requer que os possíveis benefícios da droga justifiquem o risco potencial para a mãe, embrião ou feto.

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

- Interação Medicamento-Medicamento:

- Severidade maior:
Efeito da interação: risco de ulceração gastrintestinal ou hemorragia pode ser aumentado quando estas substâncias são utilizadas concomitantemente com glicocorticoides, entretanto o uso concomitante de anti-inflamatórios não-esteroidais no tratamento de artrite deve promover benefício terapêutico aditivo e permitir redução de dosagem de glicocorticoide.
Medicamento: Álcool ou drogas anti-inflamatórias não-esteroidais

- Severidade moderada:
Efeito da interação: o uso concomitante a longo prazo com glicocorticoides pode aumentar a pressão intraocular.
Medicamento: anticolinérgicos, especialmente atropina e compostos relacionados.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/5a6b0576-1505-4685-870a-36e9d9842dfe.pdf Página 1841 de 7280

Efeito da interação: os efeitos dos derivados cumarínicos ou da indandiona geralmente diminuem (mas podem aumentar em alguns pacientes), quando estes medicamentos são utilizados concomitantemente com glicocorticoides. Ajustes de dose baseados na determinação do tempo de protrombina podem ser necessários durante e após a terapia com glicocorticoide.

O potencial de ocorrência de ulceração gastrintestinal ou hemorragia durante terapia com glicocorticoide e os efeitos dos glicocorticoides na integridade vascular, podem apresentar-se aumentados em pacientes que recebem terapia com anticoagulante ou trombolítico.
Medicamento: anticoagulantes, derivados cumarínicos ou indandionas, heparina, estreptoquinase ou uroquinase.

Efeito da interação: os glicocorticoides podem aumentar as concentrações de glicose no sangue. Ajuste de dose de um ou ambos agentes pode ser necessário quando a terapia com glicocorticoide é descontinuada.
Medicamento: agentes antidiabéticos, sulfonilureia ou insulina.

Efeito da interação: alterações na condição da tireoide do paciente podem ocorrer como um resultado de administração, alteração na dosagem ou descontinuação de hormônios da tireoide ou agentes antitireoidianos, podendo necessitar de ajuste de dosagem de corticosteroide, uma vez que a depuração metabólica de corticosteroides diminui em pacientes com hipotireoidismo e aumenta em pacientes com hipertireoidismo. Os ajustes de dose devem ser baseados em resultados de testes de função da tireoide.
Medicamento: agentes antitireoidianos ou hormônios da tireoide.

Efeito da interação: estrogênios podem alterar o metabolismo, levando à diminuição da depuração, aumentando a meia-vida de eliminação e aumentando os efeitos terapêuticos e toxicidade dos glicocorticoides. O ajuste de dose dos glicocorticoides pode ser requerido durante e após o uso concomitante.
Medicamento: Estrogênios ou contraceptivos orais contendo estrogênios.

Efeito da interação: o uso concomitante de glicocorticoides pode aumentar a possibilidade de arritmias ou toxicidade digitálica associada com hipocalemia.
Medicamento: glicosídios digitálicos.

Efeito da interação: efeitos de natriuréticos e diuréticos podem diminuir as ações de retenção de sódio e fluidos de corticosteroides e vice-versa.
O uso concomitante de diuréticos depletores de potássio com corticosteroides pode resultar em hipocalemia. A monitoração da concentração de potássio sérico e função cardíaca é recomendada.
Efeito de diuréticos no potássio excessivo e/ou corticosteroide nas concentrações de potássio sérico pode ser diminuído durante uso concomitante.
A monitoração das concentrações de potássio sérico é recomendada.
Medicamento: diuréticos

Efeito da interação: inibição do crescimento em resposta ao somatrem ou somatropina pode ocorrer com uso terapêutico crônico de doses diárias (por m^2 de superfície corporal) que excedam 2,5 – 3,75 mg de prednisolona oral ou 1,25 - 1,88 mg de prednisolona parenteral.
É recomendado que estas doses não sejam excedidas durante a terapia com somatrem ou somatropina. Se doses maiores forem necessárias, a administração de somatrem ou somatropina deve ser postergada.
Medicamento: somatropina.

Efeito da interação: drogas que induzem a atividade das enzimas metabólicas hepáticas da fração microssomal podem aumentar o metabolismo da prednisolona, requerendo, em terapias concomitantes, o aumento da dosagem de prednisolona.
Medicamento: barbituratos e drogas indutoras enzimáticas.

- Severidade menor:
Efeito da interação: glicocorticoides, especialmente prednisolona, podem aumentar o metabolismo hepático e/ou excreção de isoniazida, levando à diminuição das concentrações plasmáticas e eficácia da isoniazida, especialmente em pacientes que sofrem acetilação rápida. O ajuste de dose de isoniazida pode ser necessário durante e após o uso concomitante.
Medicamento: isoniazida

Interação Medicamento - Exame laboratorial:

- Severidade menor:
Efeito da interação: a prednisolona pode resultar em falso aumento dos níveis de digoxina.
Medicamento: digoxina

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
O fosfato sódico de prednisolona solução deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Aspectos físicos: frasco de plástico âmbar contendo 60 mL ou 100mL ou 120 mL + copo dosador
Características organolépticas: solução incolor à levemente amarelada, límpida, 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/5a6b0576-1505-4685-870a-36e9d9842dfe.pdf Página 1842 de 7280

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
POSOLOGIA
ATENÇÃO: utilizar o copo medidor que acompanha o produto. Este copo está graduado de mL em mL. Em caso de dúvida consulte seu médico (1 mL de solução equivale a 3 mg prednisolona. Cada mg de prednisolona equivale a 1,34 mg de fosfato sódico de prednisolona).

A dosagem inicial de fosfato sódico de prednisolona solução oral pode variar de 5 a 60 mg por dia, dependendo da doença específica que está sendo tratada. As doses de fosfato sódico de prednisolona solução oral requeridas são variáveis e devem ser individualizadas de acordo com a doença em tratamento e a resposta do paciente. Para bebês e crianças, a dosagem recomendada deve ser controlada pela resposta clínica e não pela adesão estrita ao valor indicado pelos fatores idade e peso corporal. Iniciar a terapia com a menor dose da posologia em idosos.

A dosagem deve ser reduzida ou descontinuada gradualmente quando a droga for administrada por mais do que alguns dias.

Crianças: A dose pediátrica inicial pode variar de 0,14 a 2 mg/kg de peso por dia, ou de 4 a 60 mg por metro quadrado de superfície corporal por dia, administrados de 3 a 4 vezes por dia. Posologias para recém-nascidos e crianças devem ser orientadas segundo as mesmas considerações feitas para adultos, ao invés de se adotar rigidez estrita aos índices para idade ou peso corporal. Na Síndrome Nefrótica utiliza-se 60mg/m^2/dia em 3 vezes ao dia por 4 semanas, seguidas de 40mg/m_2 em dias alternados, por 4 semanas.

Em situações de menor gravidade, doses mais baixas, geralmente, são suficientes, enquanto que para alguns pacientes, altas doses iniciais podem ser necessárias. A dose inicial deve ser mantida ou ajustada até que a resposta satisfatória seja notada. Depois disso deve-se determinar a dose de manutenção por pequenos decréscimos da dose inicial a intervalos de tempo determinados, até que se alcance a dose mais baixa para se obter uma resposta clínica adequada. Deve-se ter em mente que é necessária uma constante observação em relação à dosagem de fosfato sódico de prednisolona solução oral. Se por um período razoável de tempo não ocorrer resposta clínica satisfatória, o tratamento com fosfato sódico de prednisolona solução oral deve ser interrompido e o paciente transferido para outra terapia apropriada.

Incluem-se as situações nas quais pode ser necessário ajuste na dose: mudança no estado clínico secundário por remissão ou exacerbação no processo da doença, a suscetibilidade individual do paciente à droga e o efeito da exposição do paciente a situações estressantes não diretamente relacionadas à doença em tratamento; se for necessário que o tratamento seja interrompido, é recomendado que a retirada seja gradual e nunca abrupta.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas de fosfato sódico de prednisolona solução oral têm sido do mesmo tipo das relatadas para outros corticosteroides e normalmente podem ser revertidas ou minimizadas com a redução da dose, sendo isto preferível à interrupção do tratamento com o fármaco.
Ocorrem efeitos tóxicos com todas as preparações de corticosteroides e sua incidência eleva-se se a dose aumenta muito acima de 8 mg/dia de prednisolona ou seu equivalente.

• Reações comuns (> 1/100 e ≤ 1/10):

Gastrintestinais: Aumento do apetite; indisgestão; úlcera péptica (ulceração do estômago e/ou duodeno) com possível perfuração e hemorragia; pancreatite e esofagite ulcerativa.

Neurológicas: Nervosismo, fadiga e insônia.

Dermatológicas: Reações alérgicas locais.

Oftálmicas: Catarata; glaucoma e exoftalmia. O estabelecimento de infecções secundárias por fungos ou vírus dos olhos pode também ser intensificado.

Endócrinas: Redução da tolerância aos carboidratos (pré-diabetes), manifestação de diabetes *mellitus* latente e aumento das necessidades de insulina ou hipoglicemiantes orais em diabéticos. O tratamento com doses elevadas de corticosteroides pode induzir o aumento acentuado dos triglicérides no sangue, com plasma leitoso.

• Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100):

Dermatológicas: Retardo da cicatrização, atrofia cutânea; petéquias e equimoses; eritema/rubor facial; sudorese excessiva; supressão a reações de alguns testes cutâneos; urticária, edema angioneurótico (edema nos olhos e lábios) e dermatite alérgica. Facilidade em ter hematoma, acne na face, peito e costas e estrias avermelhadas nas coxas, nádegas e ombros.

Neurológicas: Convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), usualmente após tratamento; cefaleia; vertigem; atividade motora aumentada, alterações isquêmicas de nervos, alterações no eletroencefalograma e crises.

Psiquiátricas: Euforia, depressão grave com manifestações psicóticas, alterações da personalidade, hiperirritabilidade e alterações do humor.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/5a6b0576-1505-4685-870a-36e9d9842dfe.pdf Página 1843 de 7280

Endócrinas: Irregularidades menstruais; desenvolvimento de estado cushingoide; supressão do crescimento fetal ou infantil; ausência de resposta secundária adrenocortical e hipofisária, especialmente em situações de estresse, como trauma, cirurgia ou doença. Em alguns homens, o uso de corticosteroides resultou em aumento ou diminuição da motilidade e do número de espermatozoides.

Gastrintestinais: Distensão abdominal; diarreia ou constipação; náuseas; vômitos; perda do apetite (que pode resultar em perda de peso), irritação do estômago.

Hidroeletrolíticas: Retenção de sódio; retenção de líquido; insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis; alcalose hipocalêmica e aumento da pressão arterial.

Musculoesqueléticas: Miopatia (fraqueza muscular); perda de massa muscular; osteoporose, necrose asséptica da cabeça umeral e femoral; fratura patológica de ossos longos e das vértebras; agravamento dos sintomas da *miastenia gravis* e ruptura do tendão.

Metabólicas: Balanço negativo de nitrogênio devido ao catabolismo proteico.

Durante a experiência pós-comercialização, foram observadas as seguintes reações adversas sem incidência definida: arritmias (taquicardia ou bradicardia); albuminúria; aumento de peso; dor no peito; dorsalgia; mal estar geral; palidez; sensação de calor ou de frio; descoloração da língua; sensibilidade dos dentes; sialorreia; soluço; xerostomia; dispneia; rinite; tosse; frequência miccional aumentada; isquemia de origem periférica; perda ou alteração do paladar; parosmia; hipertonia; nistagmo; paralisia facial; tremor; aumento da libido; confusão; distúrbio do sono e sonolência.

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

10. SUPERDOSE
Sintomas
Não foram relatados os efeitos de ingestão acidental de grandes quantidades de prednisolona em um curto período de tempo.

O que fazer antes de procurar socorro médico?
Devem-se evitar a provocação de vômitos e a ingestão de alimentos ou bebidas. O mais indicado é procurar um serviço médico, tendo em mãos a embalagem do produto e, de preferência sabendo-se a quantidade exata de medicamento ingerida. Pode-se, alternativamente, solicitar auxílio ao Centro de Assistência Toxicológica da região, o qual deve fornecer as orientações para a superdose em questão.
Superdose aguda com glicocorticoides, incluindo prednisolona, não deve levar a situações de risco de morte. Exceto em doses extremas, poucos dias em regime de alta dose com glicocorticoides torna improvável que a produção de resultados nocivos, na ausência de contraindicações específicas, como em pacientes com *diabetes mellitus*, glaucoma ou úlcera péptica ativa, ou em pacientes que estejam fazendo uso de medicações, como: digitálicos, anticoagulantes cumarínicos ou diuréticos depletores de potássio. O seu tratamento inclui a indução de emese ou através de lavagem gástrica. As possíveis complicações associadas devem ser tratadas especificamente. Este medicamento deve ser usado somente na dose recomendada. Se você utilizar grande quantidade deste medicamento, procure imediatamente socorro médico, levando a bula do produto.

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

DIZERES LEGAIS
MS: 1.1343.0184
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: n° 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 07/04/2021.

Rev. 04

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/5a6b0576-1505-4685-870a-36e9d9842dfe.pdf Página 1844 de 7280

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N°.expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N°.expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
21/09/2020	3213123/20-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula do medicamento de referencia. - Composição.	VPS	3mg/mL: - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 60mL + copo dosador - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 120mL + copo dosador - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 60mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 120mL + 50 copos dosadores
04/12/2020	4287828/20-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Apresentações. - Cuidados de Armazenamento do Medicamento (Aspectos Físicos). - Reações adversas.	VPS	3mg/mL: - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 60mL + copo dosador - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 120mL + copo dosador - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 100mL + copo dosador - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 60mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 120mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 100mL + 50 copos dosadores

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/5a6b0576-1505-4685-870a-36e9d9842dfe.pdf

27/07/22	4461525/22-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	13/09/21 (Laboratório Globo S.A) 28/09/21 (Cimed Indústria S.A)	3617101/21-1 (Laboratório Globo S.A) 3828175/21-0 (Cimed Indústria S.A)	AFE – Alteração – medicamentos e insumos farmacêuticos – Indústria – Razão social	07/10/21 (Laboratório Globo S.A) 25/11/21 (Cimed Indústria S.A)	- Harmonização do texto de bula conforme bula do medicamento de referencia. - Dizeres legais.	VPS	3mg/mL: - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 60mL + copo dosador - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 120mL + copo dosador - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 100mL + copo dosador - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 60mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 120mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 100mL + 50 copos dosadores
13/09/2022	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/12/2021	5002124/21-9	11862 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Mudanças nos limites de especificação fora de limites aprovados anteriormente	22/08/2022	- Apresentações - Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	3mg/mL: - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 60mL + copo dosador - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 120mL + copo dosador - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 60mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 120mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 100mL + 50 copos dosadores

Sanpronol ®

(cloridrato de propranolol)

Comprimidos

40 mg

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/46721101-86a5-4a95-afe7-11a89f432f80.pdf

Sanpronol®
cloridrato de propranolol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÃO
Sanpronol® comprimidos de 40 mg: embalagem com 500 comprimidos.

VIA ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de **Sanpronol®** contém:
cloridrato de propranolol..... 40 mg
Excipientes q.s.p*.....1 comprimido
*celulose microcristalina, amido, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Sanpronol® é um betabloqueador indicado para:
- Controle de hipertensão;
- Controle de angina pectoris;
- Controle das arritmias cardíacas;
- Profilaxia da enxaqueca;
- Controle do tremor essencial;
- Controle da ansiedade e taquicardia por ansiedade;
- Controle adjuvante da tireotoxicose e crise tireotóxica;
- Controle da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva;
- Controle de feocromocitoma. Neste caso, o tratamento com **Sanpronol®** deve apenas ser iniciado na presença de um bloqueio alfa efetivo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Hipertensão arterial
Há amplas evidências que demonstram que os antagonistas do adrenoceptor beta diminuem a pressão arterial e são úteis no manejo da hipertensão. O grau de redução na pressão arterial depende dos níveis iniciais. Os pacientes com uma pressão arterial inicial de 180/100 mmHg apresentam uma queda de 12 a 20 mmHg na pressão sistólica e de 6-12 mmHg na diastólica [propranolol (hydrochloride). In: Dollery C Therapeutic Drugs, 1991; 2: P272-8]. O propranolol é eficaz em 70 a 90% dos pacientes com hipertensão arterial (Ahlquist RP. Am Heart J 1979; 97 (2): 137-40). Aumentando-se a dosagem, não há um aumento correspondente na redução de pressão arterial [Conway J & Amery A. Central Action of Drugs in Blood Pressure 1975; 277-89].

Arritmia cardíaca
O propranolol reduziu a incidência de batimentos ventriculares prematuros em 76% (Kubik MM & Dawes PM. Curr Med Res Op 1986;10(4): 215-20). Em outro estudo, o número médio de complexos ventriculares prematuros (VCP/h) foi reduzido em 70% de 71% dos pacientes que fizeram uso de propranolol [Aronow WS et al. Am J of Cardiol 1995; 75(7): 514-6].

Enxaqueca
O propranolol demonstrou ser uma medicação efetiva para a prevenção de enxaqueca: 72% dos pacientes responderam ao seu uso e, a longo prazo, 46% mantiveram a melhora apesar da descontinuação do tratamento (Diamond S et al. Headache 1982; 22(6): 268-71).

Angina pectoris
Após o uso do propranolol, os pacientes apresentaram maior tolerância ao exercício, sendo que 50% destes apresentaram angina induzida por exercício físico [Santamaria F et al. Minerva Cardioangiol 1993; 41(4): 139-45].

Ansiedade
O propranolol demonstrou ser eficaz no manejo das síndromes de ansiedade, controlando tanto os sintomas somáticos (palpitações, temor e taquicardia) como os psíquicos [Suzman MM. Postgrad Med J 1976; 52(suppl.4): 168-74].

Tremor essencial
Um estudo que avaliou a adição de propranolol à terapia do tremor essencial demonstrou redução desta desordem pela sua ação bloqueadora nos receptores periféricos (Murray TJ. CMA J 1972; 18 (107): 984-6).

Tireotoxicose
O propranolol reduz a taquicardia e o aumento de débito cardíaco presentes na tireotoxicose [propranolol (hydrochloride). In: Dollery C Therapeutic Drugs 1991; 2: P272-8].

Feocromocitoma
O propranolol inibe a taquicardia e a taquiarritmia causada pelo excesso de catecolaminas circulantes, podendo ser usado no período pré-operatório diariamente por três dias e, diariamente, na dosagem de 30 mg nos tratamentos a longo prazo. O propranolol deve ser usado concomitantemente às drogas alfa-bloqueadoras uma vez que elas também inibem os efeitos beta-2 vasodilatadores [propranolol (hydrochloride). In: Dollery C Therapeutic Drugs 1991;2: P272-8].

Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica
O propranolol inibe o efeito inotrópico da estimulação simpática e pode reduzir o gradiente de pressão intraventricular [propranolol (hydrochloride). In: Dollery C Therapeutic Drugs 1991; 2: P272-8].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Propriedades Farmacodinâmicas
O propranolol é um antagonista competitivo dos receptores adrenérgicos beta-1 e beta-2. Não possui atividade agonista no receptor beta-adrenérgico, mas possui atividade estabilizadora de membrana em concentrações que excedam 1-3 mg/L, embora tais concentrações são raramente alcançadas durante tratamento oral. O

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/46721101-86a5-4a95-afe7-11a89f432f80.pdf Página 1848 de 7280

bloqueio competitivo do receptor beta-adrenérgico foi demonstrado no homem através de um deslocamento paralelo para a direita da curva de resposta da frequência cardíaca aos beta-agonistas versus dose, tal como a isoprenalina.

O propranolol, assim como outros betabloqueadores, possui efeitos inotrópicos negativos e, portanto, é contraindicado na insuficiência cardíaca descompensada.

Sanpronol® é uma mistura racêmica cuja forma ativa é o isômero S(-)-propranolol. Com exceção da inibição da conversão da tiroxina à triiodotironina, é improvável que qualquer propriedade adicional inerente ao isômero R(+) do propranolol desencadeie efeitos terapêuticos diferentes, em comparação com a mistura racêmica.

Sanpronol® é eficaz e bem tolerado na maioria das populações étnicas, apesar da resposta poder ser menor em pacientes negros.

Propriedades Farmacocinéticas
O propranolol é completamente absorvido após administração oral, e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre 1 e 2 horas após a administração em pacientes em jejum. O fígado remove até 90% de uma dose oral, com uma meia-vida de eliminação de 3 a 6 horas. O propranolol é ampla e rapidamente distribuído pelo corpo, sendo que concentrações mais altas ocorrem nos pulmões, fígado, rins, cérebro e coração. O propranolol apresenta um alto índice de ligação às proteínas plasmáticas (80-95%).

4. CONTRAINDICAÇÕES
Sanpronol®, assim como outros betabloqueadores, não deve ser utilizado em pacientes nas seguintes situações:
- conhecida hipersensibilidade ao propranolol e aos outros componentes da fórmula;
- hipotensão;
- bradicardia;
- distúrbios graves da circulação arterial periférica;
- síndrome do nó sino-atrial;
- feocromocitoma não tratado (com um antagonista do receptor alfa-adrenérgico);
- insuficiência cardíaca descompensada;
- angina de Prinzmetal;
- choque cardiogênico;
- acidose metabólica;
- após jejum prolongado;
- bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau;
- histórico de asma brônquica ou broncoespasmo.

O broncoespasmo pode normalmente ser revertido com broncodilatadores agonistas beta-2, por exemplo, salbutamol. Altas doses de broncodilatadores agonistas beta-2 podem ser necessárias para superar o bloqueio beta produzido pelo propranolol e a dose deve ser titulada de acordo com a resposta clínica.
Tanto a administração intravenosa quanto a inalatória devem ser consideradas. O uso de aminofilina intravenosa e/ou o uso de ipratrópio (administrado por nebulizador) podem também ser considerados.
Também foi relatado que o glucagon (1 a 2 mg administrados intravenosamente) produz um efeito broncodilatador em pacientes asmáticos. Em casos graves, podem ser necessários oxigênio ou ventilação artificial.

Sanpronol® não deve ser utilizado por pacientes com predisposição à hipoglicemia, isto é, pacientes após jejum prolongado ou pacientes com reservas contraregulatórias restritas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Embora contraindicado em insuficiência cardíaca descompensada (ver contraindicações), **Sanpronol®** pode ser usado em pacientes cujos sinais de insuficiência cardíaca foram controlados. Deve-se tomar cuidados especiais em pacientes com reserva cardíaca diminuída.

Embora contraindicado em distúrbios graves da circulação arterial periférica (ver contraindicações), **Sanpronol®** pode também agravar distúrbios circulatórios arteriais periféricos menos graves.

Devido ao seu efeito negativo no tempo de condução, **Sanpronol®** deve ser administrado com cautela em pacientes com bloqueio cardíaco de primeiro grau.

Sanpronol® pode bloquear/modificar os sinais e sintomas da hipoglicemia (especialmente taquicardia). **Sanpronol®** ocasionalmente causa hipoglicemia, mesmo em pacientes não-diabéticos, como, por exemplo, neonatos, lactentes, crianças, pacientes idosos, pacientes submetidos à hemodiálise ou pacientes com doença hepática crônica e pacientes com superdosagem. A hipoglicemia grave associada ao **Sanpronol®** tem-se apresentado raramente com convulsões e/ou coma em pacientes isolados. Deve-se ter cuidado ao administrar **Sanpronol®** concomitantemente com terapia hipoglicêmica em pacientes diabéticos. **Sanpronol®** pode prolongar a resposta hipoglicêmica à insulina.

Sanpronol® pode mascarar os sinais da tireotoxicose.

Uma das ações farmacológicas dos betabloqueadores é a redução da frequência cardíaca. Nos raros casos em que o paciente desenvolver sintomas que possam ser atribuídos a uma baixa frequência cardíaca, a dose pode ser reduzida.

Em pacientes que sofrem de doença cardíaca isquêmica, assim como ocorre com outros betabloqueadores, o tratamento com **Sanpronol®** não deve ser descontinuado abruptamente. Neste caso ou pode-se substituir o tratamento com **Sanpronol®** por doses equivalentes de um outro betabloqueador ou suspende-se gradualmente o tratamento.

Sanpronol® pode causar uma reação mais grave a uma variedade de alérgenos, quando administrado a pacientes com história de reação anafilática a tais alérgenos. Esses pacientes podem não responder às doses usuais de adrenalina utilizadas no tratamento das reações alérgicas.

Sanpronol® deve ser utilizado com cautela em pacientes com cirrose descompensada.

Em pacientes com hipertensão portal pode haver deterioração da função hepática e desenvolvimento de encefalopatia hepática. Houve relatos sugerindo que o tratamento com propranolol pode aumentar o risco de desenvolvimento de encefalopatia hepática.

A insuficiência cardíaca ocasionada por tireotoxicose frequentemente responde ao **Sanpronol®** isoladamente, mas, se outros fatores adversos coexistirem, a contractilidade do miocárdio deve ser mantida, e os sinais de insuficiência devem ser controlados com diuréticos e digitálicos.
Efeitos sobre a capacidade de dirigir automóveis e operar máquinas: O uso de **Sanpronol®** provavelmente não resultará em comprometimento da capacidade

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/46721101-86a5-4a95-afe7-11a89f432f80.pdf Página 1849 de 7280

dos pacientes em dirigir automóveis ou operar máquinas. Entretanto, deve ser levado em consideração que ocasionalmente vertigem e fadiga podem ocorrer.
Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

Gravidez
Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Como ocorre com todos os medicamentos, **Sanpronol®** não deve ser administrado durante a gravidez, a menos que seu uso seja essencial. Não há evidência de teratogenicidade com o uso de **Sanpronol®**. Entretanto, os betabloqueadores reduzem a perfusão placentária o que pode resultar em morte fetal intrauterina, partos imaturos e prematuros. Além disso, podem ocorrer eventos adversos, especialmente hipoglicemia e bradicardia no neonato e bradicardia no feto. Há um risco aumentado de complicações cardíacas e pulmonares no neonato no período pós-natal.

Lactação
A maioria dos betabloqueadores, principalmente compostos lipofílicos, passará para o leite materno embora em quantidades variáveis. Portanto, a amamentação não é recomendada após a administração desses compostos.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Este medicamento pode causar doping.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com Sanpronol devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Sanpronol® modifica a taquicardia da hipoglicemia. Deve-se tomar cuidado ao se instituir o uso de **Sanpronol®** concomitantemente ao tratamento hipoglicêmico em pacientes diabéticos. O propranolol pode prolongar a resposta hipoglicêmica à insulina (ver Contraindicações e Advertências e Precauções).

A administração simultânea de rizatriptana e propranolol pode causar um aumento de aproximadamente 70-80% na AUC e Cmax da rizatriptana. Presume-se que a exposição aumentada à rizatriptana deve ser causada pela inibição do metabolismo de primeira passagem da rizatriptana através da inibição da monoaminoxidase-A. Caso planeje-se usar ambos os fármacos, uma dose de 5 mg de rizatriptana tem sido recomendada.

Antiarrítmicos Classe I (por exemplo, disopiramida) e amiodarona podem apresentar efeito potencializado no tempo de condução atrial e induzir efeito inotrópico negativo.

A associação entre glicosídeos digitálicos e betabloqueadores pode aumentar o tempo de condução atrioventricular.
O uso combinado de betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio com efeitos inotrópicos negativos, como, por exemplo, verapamil e diltiazem, pode levar a um aumento desses efeitos, particularmente em pacientes com a função ventricular prejudicada e/ou com anormalidades de condução sino-atrial ou atrioventricular. Isto pode resultar em hipotensão grave, bradicardia e insuficiência cardíaca. Nenhum destes medicamentos deve ser administrado por via intravenosa antes da descontinuação do outro por 48 horas.

A terapia concomitante com bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos, por exemplo, nifedipino, pode aumentar o risco de hipotensão e, em pacientes com insuficiência cardíaca latente, pode ocorrer insuficiência cardíaca.

O uso concomitante de agentes simpatomiméticos, como, por exemplo, adrenalina, pode neutralizar o efeito dos betabloqueadores. Deve-se tomar cuidado na administração parenteral de preparações que contenham adrenalina a pacientes em tratamento com betabloqueadores, uma vez que, em raros casos, pode resultar em vasoconstrição, hipertensão e bradicardia.

A administração de **Sanpronol®** durante infusão de lidocaína pode aumentar a concentração plasmática de lidocaína em aproximadamente 30%. Pacientes que já estejam recebendo propranolol tendem a apresentar níveis mais altos de lidocaína do que pacientes-controle. Esta associação deve ser evitada.

O uso concomitante de cimetidina ou hidralazina aumenta os níveis plasmáticos de propranolol. O uso concomitante de álcool também pode aumentar os níveis plasmáticos de propranolol.

Os betabloqueadores podem exacerbar a hipertensão de rebote que pode se seguir à retirada da clonidina. Se os dois medicamentos forem coadministrados, o betabloqueador deve ser retirado vários dias antes da clonidina. Em caso de substituição da clonidina por terapia betabloqueadora, a introdução do betabloqueador deve ser feita vários dias após a interrupção do tratamento com clonidina.

Deve-se tomar cuidado em caso de administração de ergotamina, diidroergotamina ou substâncias relacionadas em associação ao **Sanpronol®** pois foram relatadas reações vasospásticas em alguns pacientes.

O uso concomitante de inibidores da prostaglandina sintetase (por exemplo: indometacina e ibuprofeno) pode diminuir os efeitos hipotensores de **Sanpronol®**. A administração concomitante de propranolol e clorpromazina pode resultar em um aumento dos níveis plasmáticos de ambos os fármacos. Isto pode levar a um maior efeito antipsicótico da clorpromazina e a um maior efeito anti-hipertensivo do propranolol.

Deve-se tomar cuidado ao utilizar agentes anestésicos com **Sanpronol®**. O anestesista deve ser informado e deve-se optar pelo agente anestésico com a menor atividade inotrópica negativa possível. O uso de betabloqueadores com anestésicos pode resultar na atenuação da taquicardia reflexa e aumentar o risco de hipotensão. Os anestésicos que causam depressão miocárdica devem ser evitados.

Estudos farmacocinéticos têm mostrado que os seguintes fármacos podem interagir com o propranolol, devido aos efeitos nos sistemas enzimáticos do fígado que metabolizam o propranolol e estes agentes. São eles: quinidina, propafenona, rifampicina, teofilina, varfarina, tioridazina e bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos, tais como nifedipino, nisoldipino, nicardipino, isradipina e lacidipina. Levando-se em conta que as concentrações plasmáticas de qualquer um destes agentes podem ser afetadas, ajustes de doses podem ser necessários a critério médico (ver também as interações apresentadas acima referentes ao uso concomitante com bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC). Proteger da luz e da umidade.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/46721101-86a5-4a95-afe7-11a89f432f80.pdf Página 1850 de 7280

Aspectos físicos: blíster de alumínio plástico âmbar contendo 20 comprimidos.
Características do produto:
Sanpronol® (cloridrato de propranolol) 40 mg é apresentado na forma de comprimido circular, levemente abaulado e sem vinco, branco.
Sanpronol® tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Modo de usar
Os comprimidos de **Sanpronol®** devem ser administrados por via oral, engolidos inteiros com água.

Posologia

Adultos

Hipertensão
Dose inicial de 80 mg, duas vezes ao dia, que pode ser aumentada em intervalos semanais, de acordo com a resposta. A dose usual está na faixa de 160-320 mg por dia. Com administração concomitante de diuréticos ou outros medicamentos anti-hipertensivos obtém-se uma redução adicional da pressão arterial. O limite máximo diário de administração de **Sanpronol®** para o tratamento da pressão alta é de 640 mg.

Angina, ansiedade, enxaqueca e tremor essencial
Dose inicial de 40 mg, duas ou três vezes ao dia, que pode ser aumentada em igual quantidade, em intervalos semanais, de acordo com a resposta do paciente. Uma resposta adequada para ansiedade, enxaqueca e tremor essencial é geralmente observada na faixa de 80-160 mg/dia e, para angina, na faixa de 120-240 mg/dia. A mínima dose diária para tremor essencial pode ser de 40 mg.

O limite máximo diário de administração de **Sanpronol®** para cada um dos tratamentos listados abaixo é de:
- Angina pectoris: 480 mg.
- Ansiedade: 160 mg.
- Enxaqueca: 240 mg.
- Tremor: 160 mg.

Arritmia, taquicardia por ansiedade, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e tireotoxicose
Uma faixa de dose de 10 a 40 mg, três ou quatro vezes ao dia, geralmente atinge a resposta desejada.

O limite máximo diário de administração de **Sanpronol®** para cada um dos tratamentos listados abaixo é de:
- Arritmia: 240 mg.
- Taquicardia por ansiedade: 160 mg.
- Cardiomiopatia: 160 mg.
- Tireotoxicose: 160 mg.

Feocromocitoma (**Sanpronol®** deve ser usado apenas na presença de efetivo bloqueio alfa)
Pré-operatório: recomendam-se 60 mg diários, por três dias.
Casos malignos inoperáveis: 30 mg diários.

O limite máximo diário de administração de **Sanpronol®** para o tratamento do feocromocitoma é de 60 mg para pré-operatório e de 30 mg para casos malignos inoperáveis.

Tabela - Resumo das doses de Sanpronol® para Adultos (em doses divididas)

	Mínima/dia	**Máxima/dia**
Hipertensão	160 mg	640 mg
Angina pectoris	80 mg	480 mg
Arritmias	30 mg	240 mg
Enxaqueca	80 mg	240 mg
Tremor	40 mg	160 mg
Ansiedade	80 mg	160 mg
Taquicardia por ansiedade	30 mg	160 mg
Tireotoxicose	30 mg	160 mg
Cardiomiopatia	30 mg	160 mg
Feocromocitoma	60 mg (pré-operatório) 30 mg (manutenção)	60 mg 30 mg

Pacientes idosos
Evidência referente à relação entre nível sanguíneo e idade é conflitante. Com relação aos pacientes idosos, a dose ótima deve ser determinada individualmente, de acordo com a resposta clínica.

Crianças
A dose deve ser determinada individualmente. As doses recomendadas são:

Arritmias, feocromocitoma, tireotoxicose
Dose de 0,25 a 0,50 mg/kg, três ou quatro vezes ao dia, como for necessário.

Enxaqueca
Abaixo de 12 anos: 20 mg, duas ou três vezes ao dia.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/46721101-86a5-4a95-afe7-11a89f432f80.pdf Página 1851 de 7280

Acima de 12 anos: a mesma dose de adultos.

Insuficiência hepática ou renal
Uma vez que a meia-vida pode ser aumentada em pacientes com insuficiência hepática ou renal significativa, deve-se ter cuidado quando estiver iniciando o tratamento e selecionando a dose inicial nestes pacientes.

Caso o paciente se esqueça de tomar uma dose ele deve ser orientado a tomá-la assim que possível. Não é recomendável tomar duas doses ao mesmo tempo.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Sanpronol® é geralmente bem tolerado. Em estudos clínicos, as possíveis reações adversas relatadas são geralmente atribuíveis às ações farmacológicas do propranolol.

As seguintes reações adversas têm sido relatadas com **Sanpronol®**:
Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10):
Geral: fadiga e/ou lassitude (frequentemente transitória).
Cardiovascular: bradicardia, extremidades frias, fenômeno de Raynaud.
Sistema Nervoso Central: distúrbios do sono e pesadelos.

Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100):
Gastrointestinal: distúrbios gastrointestinais, assim como náuseas, vômito e diarréias.

Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000):
Geral: vertigem.
Sangue: trombocitopenia.
Cardiovascular: piora da insuficiência cardíaca, precipitação do bloqueio cardíaco, hipotensão postural que pode estar associada com síncope e exacerbação de claudicação intermitente.
Sistema Nervoso Central: alucinações, psicoses, alterações de humor, confusão.
Pele: púrpura, alopecia, reações cutâneas psoriasiformes, agravamento da psoríase, exantema.
Neurológico: parestesia.
Olhos: olhos secos, distúrbios visuais.
Respiratório: pode ocorrer broncoespasmo em pacientes com asma brônquica ou história de queixas asmáticas (algumas vezes com resultado fatal).

Reação muito rara (< 1/10.000):
Sistema endócrino: foi relatada hipoglicemia em neonatos, lactentes, crianças, pacientes idosos, pacientes submetidos à hemodiálise, pacientes em terapia antidiabética concomitante, pacientes em jejum prolongado e pacientes com doença hepática crônica. Investigações: aumento dos anticorpos antinucleares (ANA), entretanto, a relevância clínica deste evento não está clara.
Sistema Nervoso Central: síndrome do tipo miastenia grave ou exacerbação da miastenia grave.

A descontinuação do tratamento deve ser considerada se, a critério médico, o bem-estar do paciente estiver sendo afetado por qualquer uma das reações acima. A interrupção do tratamento com um betabloqueador deve ser gradual. Na rara possibilidade de intolerância, manifestada como bradicardia e hipotensão, o fármaco deve ser suspenso e, se necessário, deve-se instituir tratamento para superdosagem.

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

10. SUPERDOSE
Os sintomas de superdosagem podem incluir bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca aguda e broncoespasmo.

O broncoespasmo pode normalmente ser revertido por broncodilatadores, tais como o salbutamol. Doses maiores podem ser requeridas e devem ser tituladas de acordo com a resposta clínica.

O tratamento geral deve incluir: monitorização cuidadosa, tratamento em unidade de terapia intensiva, o uso de lavagem gástrica, carvão ativado e um laxante para prevenir a absorção de qualquer fármaco ainda presente no trato gastrointestinal, o uso de plasma ou substitutos do plasma para tratar hipotensão e choque.

Bradicardia excessiva pode ser controlada com 1-2 mg de atropina por via intravenosa e/ou um marcapasso cardíaco. Se necessário, a isto pode se seguir a administração de uma dose em bolus de 10 mg de glucagon por via intravenosa. Se necessário, esse procedimento pode ser repetido ou seguido por uma infusão intravenosa de 1-10 mg/hora de glucagon, dependendo da resposta. Se não houver resposta ao glucagon, ou se o mesmo não estiver disponível, pode-se administrar, por infusão intravenosa, um estimulante beta-adrenérgico, tal como dobutamina (2,5 a 10 mcg/kg/min). A dobutamina, devido ao seu efeito inotrópico positivo, também pode ser usada para tratar hipotensão e insuficiência cardíaca aguda.
É provável que estas doses sejam inadequadas para a reversão dos efeitos cardíacos do bloqueio beta se tiver ocorrido a ingestão de uma superdose elevada. A dose de dobutamina deve então ser aumentada, se necessário, para atingir a resposta desejada de acordo com a condição clínica do paciente.

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

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.1343.0210
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: n° 10.042

Registrado por:
HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Rod BR 262 - Km 12,3, Borges /Sabará - MG
CEP: 34.735-010
CNPJ: 19.570.720/0001-10

Produzido por:

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/46721101-86a5-4a95-afe7-11a89f432f80.pdf Página 1852 de 7280

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Montes Claros – MG

SAC 0800 031 1133

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/05/2021.

Rev.01



https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/46721101-86a5-4a95-afe7-11a89f432f80.pdf

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**
20/09/2022	4716634/22-1	10450 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	20/09/2022	4712143/22-2	11024 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	20/09/2022	- Dizeres legais.	VPS	40 MG COM CT BL AL PLAS PVC AMB X 500
22/09/22	4728095/22-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	03/03/2022	0811340/22-8	11203 – SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	06/06/22	- Dizeres legais - Composição	VPS	40 MG COM CT BL AL PLAS PVC AMB X 500
10/10/2024	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Cuidados de armazenamento do medicamento. - Harmonização de texto de bula à RDC nº 768/2022 e instruções normativas relacionadas.	VPS	40 MG COM CT BL AL PLAS PVC AMB X 500

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/46721101-86a5-4a95-afe7-11a89f432f80.pdf

AD-VITAM

Natulab Laboratório S.A.

Solução oral- gotas

50.000UI + 10.000UI

AD-VITAM
Vitamina A (acetato de retinol); Vitamina D (colecalciferol)

FORMA FARMACÊUTICA
Solução oral - gotas

APRESENTAÇÕES
Linha Hospitalar: Caixa com 200 frascos de 10mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada mL (40 gotas) da solução oral gotas contém:
acetato de retinol (vitamina A).....50.000 UI
colecalciferol (vitamina D).....10.000 UI
Excipientes*.....
1 mL
*(metilparabeno, propilparabeno, butil-hidroxianisol (BHA), aroma de laranja e óleo de milho).

Componentes do AD-VITAM	Dose: 1 gota ao dia (crianças a partir de 6,25 Kg)	% Ingestão Diária Recomendada (IDR) – RDC 269/05					Dose: 2 gotas ao dia (crianças com peso entre 12,5 e 18,75 kg)	% Ingestão Diária Recomendada (IDR) – RDC 269/05	Dose: 3 gotas ao dia (crianças a partir de 18,75 Kg e Adultos)	% Ingestão Diária Recomendada (IDR) – RDC 269/05	
		0 – 6 meses (peso mínimo a partir de 6,25 Kg)	7 – 11 meses (peso mínimo a partir de 6,25 Kg)	1-3 anos (peso mínimo a partir de 6,25 Kg)	4- 6 anos (peso mínimo a partir de 6,25 Kg)	7 – 10 anos (peso entre 6,25 e 12,5 kg)		7 – 10 anos (peso entre 6,25 e 12,5 kg)		**7-10 anos** (crianças a partir de 18,75 Kg)	**Adulto**

Acetato de retinol (vitamina A)	1250 UI	100%	93,75%	93,75 %	83,33 %	75%	2500 UI	150%	3750 UI	225%	187,5%
Colecalciferol (vitamina D)	250 UI	125%	125 %	125 %	125 %	125%	500 UI	250%	750 UI	375%	375%

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AD-VITAM é suplemento vitamínico e/ou mineral indicado em dietas restritivas e inadequadas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos com associação de vitaminas incluindo vitamina A e D:

Em estudo prospectivo e longitudinal, 17 recém-nascidos prematuros com baixas concentrações plasmáticas de vitamina A (0,66 [0,41-0,96]) mmol/l, vitamina E (8,1 [4,2-16,9] mmol/l), proteína ligadora de retinol (RBP) (0,45 [0,22-0,71] mmol/l) e 25 hidroxivitamina D (25 OHD) (20 [20-40] nmol/l) foram avaliados. Os recém-nascidos prematuros receberam diariamente 3000 UI de vitamina A, 5 mg de vitamina E e 1000 UI de vitamina D. Com essa reposição, os níveis plasmáticos de vitamina A, E, D e as concentrações RBP aumentaram. No entanto, os níveis da vitamina A, aos 1, 3 e 6 meses, não alcançaram os valores considerados normais em bebês nascidos a termo ou adolescentes. Os autores sugerem que a reposição de vitamina A deveria ser aumentada para 5000 UI/dia, pelo menos no primeiro mês de vida, para este grupo de pacientes (Sallea et al, 2007).

Em estudo prospectivo, 2 grupos de recém-nascidos prematuros, alimentados com leite materno ou fórmula, receberam 3000 UI de vitamina A, 5 UI de vitamina E e 1000 UI de vitamina D por dia. Vitaminas A e E, e as concentrações de proteína ligadora de retinol aumentaram de forma constante ao longo do tempo nos dois grupos de crianças. No entanto, aos 3 meses, não atingiram os valores considerados normais em bebês e em crianças pequenas. Já as concentrações 25-hidroxi- vitamina D atingiram valores semelhantes aos observados em crianças nascidas a termo (Delvin et al, 2005).

Em estudo clínico randomizado, comparativo, controlado por placebo, os efeitos da suplementação de 2 grupos de micronutrientes (ferro 12,5 mg + 150 mcg de ácido fólico) e (ferro 12,5 mg + 150 mcg de ácido fólico + 5mg de zinco + vitaminas A, C e D3, mineral/ micronutrientes [MMN]) versus placebo sobre o estado da gordura ácida foram avaliados em 204 crianças cambojanas. A suplementação com ferro, ácido fólico, zinco e vitaminas, foi associada com um aumento dos níveis de ácido linoléico e alfa-linolênico, sem alterações significativas nas concentrações de seus derivados de cadeia mais longa (Agostoni et al, 2007)

Estudos com Vitamina A:

Em estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, multicêntrico, recém-nascidos do norte de Bangladesh foram alocados para receber dose oral única de vitamina A (50000 IU) ou placebo, após o nascimento. As crianças foram

acompanhadas por 24 semanas. A sobrevivência infantil melhorou nos primeiros 6 meses de vida em Bangladesh (Klemm et al, 2008).
Duzentas e oitenta e sete crianças, com idades entre 2 e 59 meses, com pneumonia e peso/idade < percentil 50, foram distribuídas aleatoriamente para receber 50.000 UI (idade 2-12 meses) ou 100.000 UI (idade>12-59 meses) de vitamina A ou placebo. Foram observadas diferenças entre os 2 7grupos quanto a duração dos sinais de pneumonia. Análise de regressão linear múltipla mostrou uma interação significativa entre a concentração basal sérica de retinol e vitamina A e o tempo (em h) para remissão dos sinais respiratórios (P = 0,001). Duração dos sinais clínicos foi menor nas crianças com concentrações de retinol sérico basal > 200 mcg/L que receberam suplementos de vitamina A do que em crianças com concentrações semelhantes que receberam o placebo (69,9 + / - 49,9 h, comparado com 131,3 + / - 143,9 h, P = 0,049) (Rodríguez et al, 2005).
O efeito da suplementação de vitamina A (100.000 UI) oral foi avaliada em 105 crianças com sarampo (idade de 5 meses a 4 anos) e em 96 crianças com infecção pelo vírus respiratório sincicial (VRS) (idades de um mês a 2,5 anos), em Fukushima, Japão. Pacientes com sarampo que receberam o suplemento de vitamina A apresentaram menor duração da tosse (p <0,05) e os pacientes com infecção pelo VRS grave que receberam suplemento de vitamina A apresentaram menor duração de sibilância (p <0,05). Toxicidade, incluindo excesso de vômitos e abaulamento de fontanela, não foram observados (Kawasaki et al, 1999).
Os efeitos da suplementação de vitamina A na morbidade de crianças nascidas de mães portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) foram avaliados em estudo randomizado, controlado por placebo, envolvendo 118 crianças (infectadas ou não pelo HIV) alocadas ou para receber placebo ou para receber vitamina A 50.000 UI em 1 e 3 meses, 100.000 UI em 6 e 9 meses, e 200.000 UI em 12 e 15 meses. O grupo suplementado apresentou menor morbidade em relação ao grupo placebo. A morbidade associada à diarréia foi significativamente menor nas crianças infectadas pelo HIV (Coutsoudis et al, 1995).
Estudos com Vitamina D (colecalciferol):
Em estudo clínico com objetivo de avaliar a absorção de cálcio e massa óssea em crianças portadoras de artrite, foram comparados tratamentos placebo, vitamina D3 (2.000 UI / dia), cálcio (1.000 mg / dia) e vitamina D3 mais cálcio. Dezoito crianças receberam todos os tratamentos, cada uma por 6 meses, em 4 diferentes ordens distribuídas aleatoriamente. Alterações nos níveis de 25-hidroxivitamina D (25 [OH] D), 1,25-dihidroxivitamina D (1,25 [OH] 2D), hormônio da paratireóide, marcadores de “turnover” ósseo e conteúdo mineral ósseo foram medidos. A absorção de cálcio foi determinada com um método de isótopos estáveis. A porcentagem de absorção de cálcio variou no intervalo normal e não diferiu entre os tratamentos. Com vitamina D3 e vitamina D3 mais cálcio, os níveis de 25 (OH) D foram aumentados e os níveis e 1,25 (OH) 2D foram mantidos. Níveis séricos de cálcio aumentaram apenas com vitamina D3 e vitamina D3 mais cálcio. Os níveis dos marcadores de “turnover” ósseo e aumento no conteúdo mineral ósseo não diferiram com os tratamentos. Os resultados indicam que a absorção de cálcio é abaixo do normal em crianças com artrite, e que Vitamina D3 (2.000 UI / dia) aumentou níveis séricos de 25 (OH) D e cálcio, mas não melhorou acréscimo da massa óssea (Hillman et al, 2008).
Em estudo clínico, randomizado, controlado por placebo, avaliou-se a seguranças em terapias curtas (8 semanas) e longas (1 ano) com Vitamina D. Vinte e cinco crianças em idade escolar receberam ou 8 placebo ou vitamina D 3 (14.000 UI) por semana durante

8 semanas. Trezentos e quarenta crianças receberam aleatoriamente, ou vitamina D 3 1.400 UI /semana ou 14.000 UI/semana, durante 1 ano.
As variáveis bioquímicas foram monitorados a 0, 2, 4, 6 e 8 semanas para terapia de 8 semanas e em 0, 6 e 12 meses no estudo de longo prazo. Em ambos os estudos de curto e longo prazo, não observou-se alterações no cálcio sérico médio e 1,25-hidroxivitamina em qualquer grupo. No estudo de curto prazo, os níveis médios de 25-hidroxivitamina aumentaram de 44 (+ / - 11) para 54 (+ / - 19) ng / ml no grupo tratado (P = 0,033). No estudo de longo prazo, a média de 25-hidroxivitamina D aumentou de 15 + / - 8 a 19 + / - 7 ng / ml (P <0,0001) nos indivíduos que receberam 1.400 UI / semana e de 15 + / - 7-36 + / - 22 ng / ml (P <0,0001) no grupo que recebeu 14.000 UI / semana. Não foram observados sinais de intoxicação por vitamina D (Maalouf et al, 2008).
Em nove indivíduos com radiografia normal ou mínima alterações esqueléticas, a primeira biópsia realizada no início da hemodiálise intermitente mostrou evidências de mineralização defeituosa e / ou lesões de reabsorção. Quatro dessas crianças foram tratadas com 25 - (OH) D3 (25-50 mcg/ dia) e suplementação de cálcio por via oral (0,5 a 1,5 g / dia); cinco crianças receberam suplementos de cálcio por via oral (0,5 a 0,75 g / dia) isoladamente. Agravamento de lesões ósseas durante a hemodiálise intermitente foi observada em pacientes tratados com suplementos de cálcio sozinho. Em indivíduos que receberam 25-(OH) D3, mineralização melhorou e fibrose da medula desapareceu. No entanto, como os dois grupos de pacientes eram diferentes na composição e na forma em que foram tratados, é difícil afirmar se os efeitos benéficos observados foram exclusivamente atribuíveis a administração de 25-(OH) D3. Observou-se intoxicação severa em 2 pacientes no grupo 25 - (OH) D3. Aumento na concentração de cálcio do plasma para 11,0-11,5 mg/100 mL, foi observada em dois outros pacientes. Os autores concluíram que doses farmacológicas de 25-(OH) D3 são altamente eficazes na cicatrização de lesões ósseas em crianças com insuficiência renal terminal, e que o tratamento exige vigilância clínica rigorosa em pacientes anéfricos (Witmer et al, 1976).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acetato de Retinol trata-se de um álcool isoprenóide insaturado, que se apresenta sob forma de cristais ou de óleo claro, solúvel nas gorduras. Sua absorção efetua-se no intestino delgado. Em condições normais, 80% da vitamina A ingerida é absorvida, sendo o restante eliminado pelas fezes. Após absorvida, a vitamina A é armazenada no fígado, sob a forma de palmitato, nos hepatócitos.
Colecalciferol pertence ao grupo dos esteróis. A vitamina D é absorvida pelo intestino delgado. Após, é transportada pela circulação a todos os órgãos, depositando-se principalmente no fígado, na pele e no cérebro. É excretada principalmente com a bile e através do leite (no caso de lactantes) e pelas fezes. Não há eliminação pela urina.

4. CONTRAINDIAÇÕES

AD-VITAM é contraindicado em casos de hipercalcemia, hipervitaminoses A e D ou osteodistrofia com hiperfosfatemia.
AD-VITAM também é contraindicado em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula.
Este medicamento é contraindicado para crianças com peso inferior a 6,25 kg.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes fazendo uso crônico de altas doses de vitaminas A e D devem ser avaliados periodicamente pelo médico, a fim de se excluir a possibilidade do desenvolvimento de

hipervitaminoses A e D. O médico deve avaliar a administração das vitaminas A e D aos pacientes portadores de aterosclerose, disfunção cardíaca, hiperfosfatemia e insuficiência renal.
Em pacientes com insuficiência renal crônica as concentrações séricas de vitamina A ficam aumentadas. O consumo diário de quantidades maiores que 10.000 UI de vitamina.

Categoria de risco na gravidez: D
O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto, os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como, por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outras drogas mais seguras.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Reações adversas e alterações de exames laboratoriais - Ainda não é conhecida a intensidade e a frequência das reações adversas com o uso do produto nas doses propostas. No caso do desenvolvimento de reação de hipersensibilidade, as manifestações clínicas são semelhantes às descritas para os quadros de hipervitaminoses A e D. O uso de doses acima das preconizadas pode determinar quadro de hipervitaminoses A e D, cujo tratamento consiste basicamente na suspensão imediata da medicação e outras medidas de suporte cabíveis.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Antiácidos que contenham magnésio quando utilizados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente em pacientes com insuficiência renal crônica. O uso concomitante de vitamina A e etidronato deve ser evitado, pelo risco potencial do surgimento de hipervitaminose A. O uso simultâneo de vitamina A e isotretinoína pode resultar em efeitos tóxicos aditivos. A ingestão de vitamina A juntamente com anticoagulantes orais pode aumentar o risco de sangramentos. O uso simultâneo de vitamina D e seus análogos, especialmente o calcifediol, não é recomendável, pelo efeito aditivo e potencial tóxico. O uso concomitante de vitamina D com preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos aumenta o risco potencial de hipercalcemia. Assim como o uso concomitante com preparações que contenham fósforo em doses elevadas aumenta o risco potencial de hiperfosfatemia. Os quadros de hipervitaminose D são particularmente graves em pacientes que fazem uso concomitante de glicosídeos cardíacos (digitálicos), pois os efeitos tóxicos dos glicosídeos cardíacos são potencializados pela hipercalcemia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
AD-VITAM Solução oleosa amarela e odor de laranja.
Conservar o produto em sua embalagem original, à temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e da umidade.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO
0 – 6 ANOS (com peso mínimo de 6,25 kg): Utilizar 1 (uma) gota/dia. Correspondente a 1.250 UI de acetato de retinol e 250 UI de colecalciferol.
7 – 10 ANOS: Administrar a quantidade conforme peso corporal:
- 6,25kg a 12,5 kg: utilizar 1 (uma) gota/dia, correspondente a 1.250 UI de acetato de retinol e 250 UI de colecalciferol.
- 12,5 kg a 18,75 kg: utilizar 2 (duas) gotas/dia, correspondente a 2.500 UI de acetato de retinol e 500 UI de colecalciferol.
- A partir de 18,75 kg: utilizar 3 (três) gotas/dia, correspondente a 3.750 UI de acetato de retinol e 750 UI de colecalciferol.

ACIMA DE 10 ANOS E ADULTOS: Utilizar 3 (três) gotas/dia, correspondente a 3.750 UI de acetato de retinol e 750 UI de colecalciferol.

Modo de usar
1) Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.
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.
Não há estudos dos efeitos de AD-VITAM administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

9. REAÇOES ADVERSAS
Na ocorrência de hipervitaminose A, tem sido relatados casos de sangramento gengival, agitação, diarreia, tonturas, visão dupla, vômitos, irritação severa, descamação cutânea e, em casos severos, podem ocorrer hipertensão intracraniana, convulsões e fechamento epofisário precoce. Na hipervitaminose D tem sido relatados casos de secura da boca, dor de cabeça, polidipsia, poliúria, perda de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, aumento da pressão arterial, dor muscular, prurido e perda de peso.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Os sintomas observados no item “Reações Adversas” são decorrentes de uma super dosagem de vitaminas; no entanto, estes sintomas são reversíveis com a suspensão do tratamento. Na ocorrência de superdosagem a administração do produto deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS
MS: 1.3841.0065
Farm. Responsável: Olavo Souza Rodrigues - CRF/BA nº 4826
NATULAB LABORATÓRIO SA
Rua José Rocha Galvão, Nº 02, Galpão III - Salgadeira
Santo Antônio de Jesus - Bahia – CEP - CEP 44.444-312
CNPJ 02.456.955/0001-83
INDÚSTRIA BRASILEIRA
SAC: 0800 730 7370
Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/07/2017.

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



Natulab

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula[21]**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
05/10/2015	0881742/15-1	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/10/2015	0881742/15-1	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/10/2015	1° submissão no bulário eletrônico	Bulas para o Paciente (VP)	50.000 UI + 10.000 UI SOL CT FR GOT PLAS AMB X 20 mL 50.000 UI + 10.000 UI SOL CX FR GOT PLAS AMB 200 X 10 mL
27/12/2018	1212327/18-7	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	27/12/2018	1212327/18-7	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	27/12/2018	Indicação - Uso Adulto e pediátrico	Bulas para o Paciente (VP)	50.000 UI + 10.000 UI SOL CT FR GOT PLAS AMB X 20 mL 50.000 UI + 10.000 UI SOL CX FR GOT PLAS AMB 200 X 10 mL
18/07/2019	0626754/19-8	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	18/07/2019	0626754/19-8	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	18/07/2019	9-Reações Adversas – Alterando NOTIVISA para VIGIMED	Bulas para o profissional de saúde (VPS)	50.000 UI + 10.000 UI SOL CX FR GOT PLAS AMB 200 X 10 mL
02/03/2021	0819331/21-2	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	02/03/2021	0819331/21-2	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	02/03/2021	9-Reações Adversas	Bulas para o profissional de saúde (VPS)	50.000 UI + 10.000 UI SOL CX FR GOT PLAS AMB 200 X 10 mL
23/09/2021	-	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	23/09/2021	-	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	-	Dizeres Legais	Bulas para o Paciente (VP)/ Bulas para o profissional de saúde (VPS)	50.000 UI + 10.000 UI SOL CT FR GOT PLAS AMB X 20 mL 50.000 UI + 10.000 UI SOL CX FR GOT PLAS AMB 200

									X 10 mL 50.000 UI + 10.000 UI SOL CX FR GOT PLAS AMB 200 X 10 mL

CLORIDRATO DE SERTRALINA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimidos Revestidos
50mg e 100mg

V.11_01/2025

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

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

cloridrato de sertralina

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido revestido de 50mg e 100mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS DE IDADE (VIDE INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 50mg contém:

cloridrato de sertralina.....56mg*

*equivalente a 50mg de sertralina.

Excipientes: hiprolose, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e água purificada.

Cada comprimido revestido de 100mg contém:

cloridrato de sertralina.....112mg*

*equivalente a 100mg de sertralina.

Excipientes: hiprolose, celulose microcristalina, fosfato de cálcio, dibásico di-hidratado, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e água purificada.

1. INDICAÇÕES

O **cloridrato de sertralina** comprimidos revestidos é indicado no tratamento de sintomas de depressão, incluindo depressão acompanhada por sintomas de ansiedade, em pacientes com ou sem história de mania.

Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com **cloridrato de sertralina** é eficaz tanto na prevenção de recaída dos sintomas do episódio inicial de depressão, assim como na recorrência de outros episódios depressivos.

O **cloridrato de sertralina** também é indicado para o tratamento dos seguintes transtornos:

- Transtorno obsessivo compulsivo (TOC). Após resposta satisfatória, a sertralina mantém a eficácia, segurança e tolerabilidade em tratamento a longo prazo, como indicam estudos clínicos de até 2 anos de duração.

- Transtorno do pânico, acompanhado ou não de agorafobia. Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com **cloridrato de sertralina** é eficaz na prevenção de recidivas do episódio inicial do transtorno do pânico.

- Transtorno do estresse pós-traumático (TEPT). Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com **cloridrato de sertralina** é eficaz na prevenção de recidivas do episódio inicial do estresse pós-traumático (TEPT).
- Fobia social (transtorno da ansiedade social). Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com **cloridrato de sertralina** é eficaz na prevenção de recidivas do episódio inicial da fobia social.
- Sintomas da síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e/ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM).

Pacientes Pediátricos (a partir de 6 anos de idade)

- Transtorno obsessivo compulsivo (TOC) em pacientes pediátricos acima de 6 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Depressão (transtorno depressivo maior)

A eficácia do cloridrato de sertralina no tratamento da depressão maior foi estabelecida em dois estudos clínicos, placebo-controlados, em pacientes adultos ambulatoriais que preenchiam o critério do DSM-III para o transtorno depressivo maior. O Estudo 1 foi de 8 semanas, com doses flexíveis de cloridrato de sertralina de 50mg/dia a 200mg/dia e a dose média para os pacientes que completaram o estudo foi de 145mg/dia. O Estudo 2 foi com dose fixa, teve a duração de 6 semanas e incluiu doses de cloridrato de sertralina de 50, 100, e 200mg/dia. De forma geral, estes estudos clínicos demonstraram que o cloridrato de sertralina foi superior ao placebo na melhora do escore nas escalas de depressão de Hamilton, escala de Impressão Clínica Global de Gravidade da doença e de Melhora. O Estudo 2 não foi prontamente interpretável no que se refere à relação dose-resposta para a demonstração da eficácia do tratamento.

O Estudo 3 envolveu pacientes ambulatoriais com depressão, que haviam apresentado melhora ao final da fase inicial de 8 semanas de tratamento com o cloridrato de sertralina, de forma aberta, na dose de 50mg/dia a 200mg/dia. Estes pacientes (n=295) foram randomizados para continuar o tratamento com cloridrato de sertralina na dose de 50mg/dia a 200mg/dia ou placebo por um período de observação duplo-cego de 44 semanas. Um menor número, estatisticamente significativo, de recaídas foi observado no grupo de pacientes que receberam cloridrato de sertralina, quando comparado ao grupo placebo. A dose média para os pacientes que completaram o estudo clínico foi de 70mg/dia.

As análises para diferenciação de efeitos com relação ao gênero não sugeriram diferença entre os resultados de eficácia entre o grupo de homens e o de mulheres.

Transtorno obsessivo compulsivo (TOC)

A eficácia de cloridrato de sertralina no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC) foi demonstrada em 3 estudos clínicos multicêntricos, placebo-controlados, realizados com pacientes adultos ambulatoriais (Estudos 1-3). Os pacientes em todos os estudos clínicos apresentavam transtorno obsessivo compulsivo (TOC) de intensidade moderada a grave (segundo os critérios do DSM -III ou DSM-III-R). Apresentavam ainda, no baseline, um escore de 23 a 25, quando avaliados pela escala de sintomas obsessivo-compulsivos de Yale-Brown (YBOCS).

O Estudo 1 teve a duração de 8 semanas e utilizou doses flexíveis de cloridrato de sertralina (50mg/dia a 200mg/dia), e a dose média para os pacientes que completaram o estudo clínico foi de 186mg/dia. Os pacientes que foram tratados com cloridrato de sertralina apresentaram uma redução de aproximadamente 4 pontos no escore total da escala YBOCS, o que foi significativamente maior do que a redução média de 2 pontos obtida no grupo de pacientes tratados com placebo.

O Estudo 2, realizado com doses fixas, de 12 semanas de duração, utilizou cloridrato de sertralina nas doses de 50, 100 e 200mg/dia. Os pacientes que receberam doses de cloridrato de sertralina de 50 e 200mg/dia apresentaram reduções médias

de aproximadamente 6 pontos no escore da escala YBOCS, o que foi significativamente maior do que a redução de 3 pontos obtida pelo grupo de pacientes tratados com placebo.

O Estudo 3 foi de 12 semanas de tratamento, de doses flexíveis, com doses de cloridrato de sertralina entre 50mg/dia e 200mg/dia: a dose média dos pacientes que completaram o estudo foi de 185mg/dia. Pacientes que receberam cloridrato de sertralina apresentaram uma redução de aproximadamente 7 pontos no escore médio da escala YBOCS, resultado significativamente maior do que a redução média de aproximadamente 4 pontos, obtida pelo grupo de pacientes tratados com placebo.

As análises para diferenciação de efeitos com relação ao gênero e idade não sugeriram diferença entre os resultados de eficácia com base em gênero ou idade.

A eficácia de cloridrato de sertralina para o tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC) também foi demonstrada em pacientes ambulatoriais pediátricos (crianças e adolescentes com idade entre 6-17 anos), por meio de um estudo clínico multicêntrico, de 12 semanas, placebo-controlado e de grupos paralelos. Os pacientes que receberam cloridrato de sertralina neste estudo clínico iniciaram o tratamento em uma dose de 25mg/dia (crianças de 6-12 anos de idade) ou 50mg/dia (adolescentes, com idade entre 13 e 17 anos), e a seguir foram titulados nas 4 semanas seguintes do estudo clínico até uma dose máxima de 200mg/dia, conforme a tolerabilidade. A dose média para os pacientes que completaram o estudo clínico foi de 178mg/dia. A dose foi administrada uma vez ao dia, de manhã ou à noite. Os pacientes neste estudo clínico apresentaram transtorno obsessivo compulsivo (TOC) de intensidade moderada a grave (DSM-III-R), segundo *Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (escala CYBOCS, para crianças) cujo score total é de 22. Os pacientes que receberam cloridrato de sertralina apresentaram uma redução média de aproximadamente 7 pontos (escala CYBOCS), significativamente maior do que os 3 pontos de redução obtidos no grupo tratado com placebo.

As análises de subgrupo, tais como idade, raça ou sexo, não indicaram qualquer diferença nos resultados do tratamento.

Em um estudo clínico de longo-prazo, pacientes com transtorno obsessivo compulsivo [TOC (DSM-III-R)] que haviam apresentado resposta ao tratamento em um estudo clínico prévio de 52 semanas, de desenho monocego com cloridrato de sertralina na dose de 50mg/dia a 200mg/dia (n=224), foram randomizados para a continuidade de tratamento com cloridrato de sertralina ou para substituição do placebo por até 28 semanas de observação para a descontinuação em decorrência da recaída ou pela insuficiência da resposta clínica. Este padrão foi demonstrado em indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino.

A resposta durante a fase mono-cega foi definida como uma diminuição do escore da escala YBOCS de ≥ 25% quando comparado ao baseline e um escore da escala de ICG -M de 1 (muito melhor), 2 (melhor) ou 3 (discretamente melhor). A recaída durante a fase duplo-cega foi definida pelas seguintes condições (encontradas em 3 visitas consecutivas, na visita 1, 2 e 3, para a condição 3): (1) escore da escala YBOCS aumentado de ≥ 5 pontos, para um mínimo de 20, no baseline; (2) ICG-M aumentado de ≥ 1 ponto e (3) piora da condição do paciente, no parecer do investigador do estudo clínico, que justificasse tratamento alternativo. Resposta clínica insuficiente indicava uma piora das condições do paciente que resultavam na descontinuação do estudo, avaliado pelo investigador. Os pacientes que receberam cloridrato de sertralina de forma contínua apresentaram uma taxa significativamente menor de descontinuação devido à recaída ou resposta clínica insuficiente, durante as 28 semanas subsequentes, quando comparados com o grupo placebo. Esse padrão foi demonstrado em homens e mulheres.

Transtorno de Pânico

A eficácia de cloridrato de sertralina no tratamento do transtorno de pânico foi demonstrada em 3 estudos clínicos duplo-cegos, placebo-controlados (Estudos 1-3), em pacientes adultos ambulatoriais, com diagnóstico primário de transtorno de pânico (DSM-III-R), com ou sem agorafobia.

Os Estudos 1 e 2 apresentavam tratamentos de dose flexível, com a duração de 10 semanas. O cloridrato de sertralina foi iniciado na dose de 25mg/dia, para a primeira semana e a partir da segunda semana os pacientes receberam doses de 50 a 200mg/dia, conforme a tolerabilidade e resposta clínica. A dose média de cloridrato de sertralina para os pacientes que completaram as 10 semanas foi de 131mg/dia e 144mg/dia, respectivamente, para os Estudos 1 e 2. Nestes estudos, cloridrato de sertralina demonstrou ser significativamente melhor do que o placebo no tratamento dos sintomas do transtorno de pânico para reduzir a frequência dos ataques de pânico e melhorar os escores da escala de Impressão global clínica da severidade da doença e da escala de Melhora global. A diferença entre cloridrato de sertralina e placebo na redução do número de ataques de pânico em relação ao baseline foi de aproximadamente 2 ataques de pânico por semana em ambos os estudos.

O Estudo 3 foi de dose fixa, de 12 semanas, com cloridrato de sertralina nas doses de 50, 100 e 200mg/dia. Os pacientes que foram tratados com cloridrato de sertralina apresentaram uma maior e significativa redução nos ataques de pânico, em relação ao grupo placebo. O Estudo 3 não foi prontamente interpretável no que se refere à relação dose-resposta para a demonstração da efetividade do medicamento.

As análises para diferenciação de efeitos com relação ao gênero e idade não sugeriram diferença entre os resultados de eficácia entre o grupo para a idade, raça ou gênero.

Em um estudo clínico de longo prazo, pacientes com transtorno de pânico (pelo DSM-III-R) e que tinham apresentado resposta ao tratamento durante um estudo clínico aberto de 52 semanas com cloridrato de sertralina, com doses de 50mg/dia a 200mg/dia (n=183), foram randomizados para continuarem o tratamento como cloridrato de sertralina ou para substituição do placebo por até 28 semanas de observação para a avaliação de descontinuação por recaída ou falta de resposta clínica adequada ao tratamento. Este padrão foi demonstrado em indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino. A resposta durante a fase aberta foi definida com um escore ICG-M de 1 (muito melhor) ou 2 (melhor). Recaídas durante o tratamento na fase duplo-cega foram definidas pelas seguintes condições encontradas em 3 visitas consecutivas: (1) ICG-M $\geq$ 3; (2) encaixa-se nos critérios do DSM-III-R para o transtorno de pânico; (3) número de ataques de pânico maior do que o baseline. A resposta clínica insuficiente indicava uma piora da condição clínica do paciente que resultou na descontinuação do estudo, como avaliado pelo investigador. Os pacientes que receberam cloridrato de sertralina apresentaram uma taxa significativamente mais baixa de descontinuação devido à recaída ou resposta clínica insuficiente do que os pacientes do grupo placebo durante as 28 semanas de avaliação do estudo. Esse padrão foi demonstrado em homens e mulheres.

Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT)

A eficácia de cloridrato de sertralina no tratamento do transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) foi estabelecida em dois estudos clínicos multicêntricos, placebo-controlados, com pacientes adultos ambulatoriais (Estudos 1 e 2) que estavam dentro dos critérios DSM-III-R para transtorno do estresse pós-traumático (TEPT). A duração média do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) para estes pacientes foi de 12 anos (Estudos 1 e 2 combinados) e 44% dos pacientes (169 dos 385 pacientes tratados) apresentavam transtorno depressivo secundário.

Os Estudos 1 e 2 com duração de 12 semanas, utilizaram doses flexíveis de cloridrato de sertralina. O cloridrato de sertralina foi iniciado na dose de 25mg/dia para a primeira semana e, a partir da segunda semana, os pacientes receberam doses entre 50mg/dia a 200mg/dia com base na eficácia clínica e tolerabilidade apresentados. A dose média de cloridrato de sertralina para os pacientes que completaram os Estudos 1 e 2 foi de 146mg/dia e 151mg/dia, respectivamente. O desfecho do estudo foi avaliado pela 2ª parte da Escala de transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) Administrado pelo Clínico (ETAC), que é um instrumento que mede os três complexos de sintomas do transtorno do estresse pós-traumático (TEPT): re-experiência/pensamentos intrusos, comportamento evitativo/entorpecimento e hipervigilância e também pela Escala de Impacto do Evento, ranqueado pelo paciente (EIE), que mede os sintomas de pensamentos intrusos e comportamento evitativo. O cloridrato de sertralina mostrou ser significativamente mais eficaz do que placebo na mudança do baseline ao endpoint da ETAC, EIE e sobre a Impressão Global Clínica (IGC) da escala de gravidade da doença e de melhora global.

Em dois estudos clínicos adicionais placebo-controlados sobre o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), a diferença na resposta do tratamento entre os pacientes recebendo cloridrato de sertralina e pacientes placebo não foi estatisticamente significativa. Um destes estudos adicionais foi conduzido em pacientes similares àqueles dos Estudos 1 e 2, enquanto o segundo estudo adicional foi conduzido predominantemente em homens veteranos de guerra. Como o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) é uma desordem mais comum em mulheres do que em homens, a maioria dos pacientes (76%) nestes estudos eram mulheres (152 e 139 mulheres tratadas com cloridrato de sertralina e placebo *versus* 39 e 55 homens tratados com cloridrato de sertralina e placebo, respectivamente - Estudos 1 e 2 combinados). Análises investigativas *post hoc* revelaram uma diferença significativa entre cloridrato de sertralina e placebo com relação aos escores da ETAC, EIE e IGC em mulheres independentemente do diagnóstico de transtorno depressivo no baseline (co-morbidade) mas, basicamente, nenhum efeito no número relativamente menor de homens foi observado nestes estudos. O significado clínico desta aparente relação com o gênero não é conhecido até o momento. Houve informações insuficientes para determinar o efeito da raça e gênero sobre o resultado.

Em um estudo clínico de longo prazo, os pacientes com transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) (DSM-III-R) que responderam a um tratamento aberto de 24 semanas com cloridrato de sertralina nas doses de 50mg/dia a 200mg/dia (n=96) foram randomizados para continuar o tratamento com cloridrato de sertralina ou para substituir o mesmo por placebo por até 28 semanas, para a observação de recaídas. Este padrão foi demonstrada em indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino. A resposta clínica durante a fase aberta foi definida como uma ICG-M de 1 (muito melhor) ou 2 (melhor), e uma diminuição no escore da ETAC-2 de ≥ 30% comparado com ao baseline. A recaída durante a fase duplo-cega foi definida como as seguintes condições encontradas em duas visitas consecutivas: (1) ICG-M ≥ 3; (2) escore da ETAC-2 aumentado de ≥ 30% e de ≥ 15 pontos em relação ao baseline e (3) piora da condição do paciente, segundo a avaliação do investigador. Os pacientes que receberam tratamento continuado com cloridrato de sertralina apresentaram taxas de recaídas significativamente mais baixas nas 28 semanas subsequentes de tratamento do que aqueles pacientes tratados com placebo. Este padrão foi observado em homens e mulheres.

Tensão pré-menstrual - transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM)

A eficácia de cloridrato de sertralina para o tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) foi estabelecida em dois estudos clínicos duplo-cegos, placebo-controlados e de doses flexíveis (Estudos 1 e 2), que foram conduzidos ao longo de 3 ciclos menstruais. As pacientes do Estudo 1 apresentavam diagnóstico de transtorno disfórico de fase lútea

tardia ou TDFLT (DSM-III-R), uma síndrome de tensão pré-menstrual agora referida como transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) (DSM-IV). As pacientes do Estudo 2 apresentavam critérios para transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) (DSM-IV). O Estudo 1 utilizou doses diárias ao longo da pesquisa, enquanto o Estudo 2 utilizou a dose diária de cloridrato de sertralina na fase lútea, duas semanas antes do início da menstruação. A duração média dos sintomas transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) destas pacientes foi de aproximadamente 10,5 anos em ambos os estudos. As pacientes em uso de contraceptivos orais foram excluídas destes estudos; portanto, a eficácia de sertralina em combinação de contraceptivos orais para o tratamento do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), é desconhecida. A eficácia do tratamento foi avaliada por meio do diário de registro da intensidade dos problemas (DRSP), um instrumento preenchido pela paciente que espelha o critério diagnóstico do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) como estabelecido no DSM-IV, e inclui a avaliação de sintomas como alteração do humor, sintomas físicos e outros. Outras medidas de eficácia incluíram a escala de depressão de Hamilton (HAMD-17) e a escala de ICG-G e escala de ICG-M.

No Estudo 1, que envolveu 251 pacientes randomizadas, o tratamento com cloridrato de sertralina foi iniciado na dose de 50mg/dia e administrado diariamente ao longo do ciclo menstrual. Nos ciclos subsequentes, houve ajuste de dose para o intervalo de 50 - 150mg/dia com base na resposta clínica e tolerabilidade da paciente. A dose média para as pacientes que completaram o tratamento foi de 102mg/dia. O cloridrato de sertralina administrado diariamente ao longo do ciclo menstrual foi significativamente mais eficaz do que o placebo na mudança do escore dos *endpoints* da DRSP total, HAMD-17 total e da ICG-G e ICG-M, em relação ao baseline.

No Estudo 2 que envolveu 281 pacientes randomizadas, o tratamento com cloridrato de sertralina foi iniciado com 50mg/dia na fase lútea tardia (últimas 2 semanas) de cada ciclo menstrual, sendo descontinuado com o início da menstruação. Nos ciclos subsequentes, as pacientes foram tratadas com 50 - 100mg/dia de cloridrato de sertralina durante a fase lútea de cada ciclo, dependendo da resposta clínica e tolerabilidade apresentada. As pacientes que foram tituladas para 100mg/dia receberam 50mg/dia para os 3 dias iniciais do ciclo, sendo posteriormente aumentada a dose para 100mg/dia para o restante do ciclo. A dose média de cloridrato de sertralina para as pacientes que completaram o estudo foi de 74mg/dia. O cloridrato de sertralina administrado na fase lútea do ciclo menstrual foi significativamente mais eficaz do que o placebo para a mudança dos parâmetros: escore da DRSP total, ICG-G e ICG-M no *endpoint*, em relação ao baseline.

Havia informação insuficiente para determinar o efeito da raça ou idade sobre a eficácia nestes estudos.

Transtorno de Ansiedade Social (Fobia Social)

A eficácia de cloridrato de sertralina no tratamento do transtorno da ansiedade social (também conhecido como fobia social) foi estabelecida em dois estudos clínicos (Estudos 1 e 2) multicêntricos, placebo-controlados, em pacientes adultos ambulatoriais com diagnóstico de fobia social (transtorno de ansiedade social, segundo o DSM-IV).

O Estudo 1 multicêntrico, de 12 semanas, de doses flexíveis, comparou o cloridrato de sertralina (50mg/dia a 200mg/dia), ao placebo no qual o tratamento foi iniciado com 25mg/dia de cloridrato de sertralina na primeira semana. Os parâmetros de eficácia foram avaliados por meio de: (a) Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS), um instrumento clínico de 24 itens que mensura o medo, ansiedade, comportamento evitativo e situações de desempenho e pela proporção de pacientes que responderam ao tratamento definido pelo critério da Impressão Clínica Global (ICG-M) do ICG-M $\leq$ 2 (muito melhor ou melhor). O cloridrato de sertralina foi significativamente mais eficaz, do ponto de vista estatístico, do

que o placebo, pela análise dos resultados do escore da LSAS e da porcentagem de pacientes que responderam ao tratamento.

O Estudo 2 multicêntrico, de 20 semanas, de doses flexíveis, comparou o cloridrato de sertralina (50mg/dia a 200mg/dia) ao placebo. As avaliações de eficácia deste estudo incluíram: (a) Escala de Fobia Social de Duke (BSPS), um instrumento relacionado à múltiplos itens clínicos que mensura medo, comportamento evitativo e resposta psicológica a situações sociais ou de performance, (b) Subescala de Medo do questionário Marks de Fobia Social (FQ-SPS), um instrumento de classificação do paciente de 5 itens que mensura alterações da intensidade de evitação fóbica e angústia, e (c) porcentagem de pacientes que responderam ao tratamento definido como ICG-M ≤ 2. O cloridrato de sertralina foi significativamente mais eficaz, do ponto de vista estatístico, que o placebo, a partir da análise do escore total da BSPS e também do escore total da FQ-SPS, obtidos no desfecho e quando comparados com a linha de base. Além disso, mais pacientes tratados com cloridrato de sertralina apresentaram resposta ao tratamento (definido pelo ICG-M).

A análise de subgrupos não sugeriu diferenças no tratamento com relação ao gênero e não havia informação suficiente para determinar o efeito da raça ou idade sobre as medidas de eficácia.

Num estudo de prevenção de recaídas de fobia social, os pacientes que responderam ao tratamento do estudo multicêntrico, dose flexível ao fim de 20 semanas que comparou sertralina (50mg/dia a 200mg/dia) ao placebo, foram re-randomizados para o tratamento de continuação com sertralina (dentro de 50mg/dia a 200mg/dia) ou substituição pelo placebo durante 24 semanas adicionais, enquanto os respondedores ao placebo permaneceram com o placebo. Pacientes que receberam tratamento de continuação com sertralina apresentaram um número estatisticamente menor de recaídas do que os pacientes que continuaram como placebo.

Eletrofisiologia cardíaca

Em um estudo QTc completo e dedicado, conduzido em estado constante em exposições supraterapêuticas em voluntários saudáveis (tratados com 400 mg/dia, duas vezes a dose diária máxima recomendada), o limite superior da IC de 90% de ambos os lados pelo tempo correspondente menos a diferença de média quadrática de QTcF entre sertralina e placebo (11,666ms) foi maior que o limiar predefinido de 10ms no ponto de tempo pós dose de 4 horas. A análise exposição-resposta indicou uma relação ligeiramente positiva entre QTcF e concentrações plasmáticas de sertralina [0,036 ms/(ng/mL); p<0,0001]. Com base no modelo exposição resposta, o limiar para o prolongamento clinicamente significativo do QTcF (ou seja, para o IC predito de 90% para além de 10ms) é pelo menos 2,6 vezes maior do que a C_{max} média (86ng/mL) seguindo a dose mais alta recomendada de sertralina (200mg/dia) (vide item 5. Advertências e Precauções, item 6. Interações Medicamentosas, item 9. Reações Adversas e item 10. Superdose).

Referências

1. Keller MB, Kocsis JH, et al. Maintenance Phase Efficacy of Sertraline for Chronic Depression. A Randomized Controlled Trial, JAMA Nov 18, 1998-Vol 280, No. 19: 1665-1672.

2. Koran LM, Hackett, et al. Efficacy of Sertraline in the Long-Term Treatment of Obsessive- Compulsive Disorder, Am J Psychiatry Jan 2002; 159: 1: 88-95.

3. Rapaport MH, Wolkow R, et al. Sertraline treatment of panic disorder: Results of a long-term study, Acta Psychiatr Scan 2001: 104: 289-298.

4. Davidson J, Pearlstein T, et al. Efficacy of Sertraline in Preventing Relapse of Posttraumatic Stress Disorder: Results of a 28-Week Double-Blind, Placebo-Controlled Study, Am J Psychiatry 158: 12, Dec 2001: 1974-1981.

5. Walker JR, Van Ameringen M, Swinson R, et al. Prevention of Relapse in Generalized Social Phobia: Results of a 24-Week Study in Responders to 20 Weeks of Sertraline Treatment, J Clin Psychopharmacol Dec 2000; 20(6): 636-644.
6. Yonkers KA, Pearlstein T, Fayyad R, Gillespie JA. Luteal Phase Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder Improves Symptoms That Continue Into the Postmenstrual Phase. J Affect Disord. 2005 Apr;85(3):317-21.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A sertralina é um inibidor potente e seletivo da recaptação da serotonina (5-HT) neuronal *in vitro*, que resulta na potencialização dos efeitos da 5-HT em animais. Possui efeito muito fraco sobre a recaptação neuronal da dopamina e norepinefrina. Em doses terapêuticas, a sertralina bloqueia a recaptação de serotonina em plaquetas humanas. É desprovida de atividades estimulantes, sedativas ou anticolinérgicas ou de cardiotoxicidade em animais. Em estudos controlados em voluntários sadios, a sertralina não causou sedação e não interferiu com a atividade psicomotora. De acordo com sua inibição seletiva de recaptação da 5-HT, a sertralina não aumenta a atividade catecolaminérgica. A sertralina não possui afinidade por receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, ácido gama-aminobutírico (GABA) ou benzodiazepínicos. A administração crônica de sertralina em animais foi associada à redução adaptativa dos receptores norepinefrínicos cerebrais, como observado com outros medicamentos antidepressivos e antiobsessivos clinicamente eficazes.

A sertralina não demonstrou potencial de abuso. Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de avaliação do potencial de abuso comparativo da sertralina, alprazolam e d-anfetamina em humanos, a sertralina não produziu efeitos subjetivos positivos que indicassem potencial de abuso. Ao contrário, indivíduos avaliados com alprazolam e d-anfetamina apresentaram efeitos significativamente superiores ao placebo nos índices de farmacodependência, euforia e potencial de abuso. A sertralina não produziu efeitos estimulantes e ansiedade associada à d-anfetamina, ou sedação e comprometimento psicomotor associados ao alprazolam. A sertralina não age como um facilitador para a autoadministração de cocaína em macacos *rhesus* treinados, nem substituiu a d-anfetamina ou pentobarbital como estímulo discriminatório em macacos *rhesus*.

Propriedades Farmacocinéticas

A sertralina demonstra farmacocinética linear, isto é, os níveis plasmáticos são dose-proporcionais, em uma variação de dose de 50mg a 200mg. No homem, após a administração oral de doses únicas diárias de 50mg a 200mg por 14 dias, os picos de concentração plasmática (Cmáx) de sertralina ocorrem em torno de 4,5 a 8,4 horas após a dose. O perfil farmacocinético em adolescentes e idosos não é significativamente diferente do observado em adultos entre 18 e 65 anos. A meia-vida média de sertralina para homens e mulheres jovens e idosos varia de 22 a 36 horas. De forma consistente à meia-vida de eliminação terminal, concentrações estáveis (*steady state*), de aproximadamente o dobro da obtida em dose única, são atingidas uma semana após a administração de doses únicas diárias.

Aproximadamente 98% do fármaco circulante está ligado às proteínas plasmáticas. Estudos em animais indicam que a sertralina possui um grande volume aparente de distribuição. A farmacocinética da sertralina em pacientes pediátricos com transtorno obsessivo compulsivo (TOC) se mostrou comparável à observada em adultos (embora os pacientes pediátricos metabolizem a sertralina com uma eficiência ligeiramente maior). Entretanto, doses mais baixas podem ser recomendadas

a pacientes pediátricos, devido ao seu menor peso corpóreo (especialmente naqueles pacientes com idade entre 6 e 12 anos), a fim de se evitar níveis plasmáticos muito altos.

A sertralina sofre um extenso metabolismo hepático de primeira passagem. O principal metabólito no plasma, a N-desmetilsertralina, é substancialmente menos ativa (cerca de 20 vezes) que a sertralina *in vitro* e não há evidência de atividade em modelos de depressão *in vivo*. A meia-vida da N-desmetilsertralina varia de 62 a 104 horas. A sertralina e a N-desmetilsertralina são extensivamente metabolizadas pelo homem, e seus metabólitos resultantes são excretados na urina e fezes em quantidades semelhantes. Somente uma pequena quantidade (< 0,2%) de sertralina é excretada na urina sob forma inalterada.

O alimento não altera significativamente a biodisponibilidade da sertralina quando administrada na forma de comprimidos revestidos.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Estudos extensivos de avaliação de segurança crônica em animais demonstram que a sertralina é geralmente bem tolerada em doses superiores àquelas clinicamente eficazes. A sertralina também se apresentou destituída de efeitos mutagênicos.

Estudos em animais jovens

Em um estudo de toxicologia em ratos jovens *Sprague-Dawley*, os níveis de dosagem de 0, 10, 40 ou 80mg/kg/dia de sertralina foram administrados oralmente em ratos machos e fêmeas nos Dias pós-natal 21 a 56, com uma fase de recuperação sem dosagem até o Dia pós-natal 196. A administração de 80mg/kg de sertralina em ratos machos e fêmeas nos Dias pós-natal 21 a 56 resultou em desidratação, cromorrinorréia e ganho reduzido de peso médio. Além disso, estertores, postura arqueada e consumo reduzido de alimentos também ocorreram em ratos machos que receberam 80mg/kg/dia. Atrasos na maturação sexual ocorreram em ratos machos (80mg/kg/dia) e fêmeas (≥ 10mg/kg/dia), mas apesar desta descoberta, não houve efeitos relacionados com a sertralina em nenhum dos *endpoints* reprodutivos em machos (peso dos órgãos, acasalamento e fertilidade, motilidade de espermatozoides ou concentração de espermatozoides) ou fêmeas (ciclos estrais, acasalamento e fertilidade, ou parâmetros de ovário e uterinos) que foram avaliados. Não foram observados efeitos relacionados com a sertralina em qualquer parâmetro de comportamento (aprendizado e memória, resposta de sobressalto auditivo e atividade locomotora) em machos, enquanto que uma diminuição na resposta de sobressalto auditivo ocorreu nas fêmeas com 40 e 80mg/kg/dia. Não houve efeitos relacionados com a sertralina no comprimento dos fêmures, peso do cérebro, autópsia macroscópica ou observações microscópicas de ratos machos e fêmeas em qualquer nível de dose. Em machos jovens, o nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) para toxicidade geral foi de 40mg/kg/dia (correlacionando a um $C_{máx}$ de 262ng/mL e um AUC_{0-t} a 3170ng·h/mL no Dia pós-natal 56). Em fêmeas jovens, o nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) não pode ser estabelecido com base nos atrasos na maturação sexual que ocorreu a ≥10mg/kg. Todos os efeitos mencionados atribuídos à administração da sertralina foram revertidos em algum ponto durante a fase de recuperação sem dosagem do estudo. A relevância clínica destes efeitos observados nos ratos administrados com a sertralina não foi estabelecida.

Estudos em animais sobre a fertilidade

Em dois estudos conduzidos em ratos, a evidência coletada não apresentou efeito sobre os parâmetros de fertilidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **cloridrato de sertralina** é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à sertralina ou a outros componentes da fórmula.

O uso concomitante de **cloridrato de sertralina** em pacientes utilizando inibidores da monoaminoxidase (IMAO) ou dentro de 14 dias após a descontinuação do tratamento com IMAO (vide item 5. Advertências e Precauções). A sertralina deve ser descontinuada, pelo menos, 7 dias antes do início do tratamento com um IMAO irreversível.

O uso concomitante de **cloridrato de sertralina** em pacientes utilizando pimozida é contraindicado (vide item 6. Interações Medicamentosas).

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome Serotoninérgica

O potencial para desenvolver síndromes que ameaçam a vida, como a síndrome serotoninérgica (SS) ou a síndrome neuroléptica maligna (SNM) foi relacionada aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), incluindo o tratamento com sertralina. O risco de síndrome serotoninérgica (SS) ou síndrome neuroléptica maligna (SNM) com inibidor seletivo da receptação de seretonina (ISRS) é aumentado com o uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluindo anfetaminas, triptanos e fentanila e seus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, petidina, metadona e pentazocina), com fármacos que diminuem o metabolismo de serotonina (incluindo inibidores da monoaminoxidase - IMAO), antipsicóticos e outros antagonistas de dopamina. Os sintomas da síndrome serotoninérgica (SS) podem incluir mudanças no estado mental (por ex.: agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por ex.: taquicardia, pressão sanguínea instável, hipertermia), alterações neuromusculares (por ex.: hiperreflexia, incoordenação) e/ou sintomas gastrointestinais (por ex.: náuseas, vômitos, diarreia). Alguns sintomas de síndrome serotoninérgica (SS), incluindo hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica com possível flutuação rápida dos sinais vitais, e mudanças no estado mental assemelham-se a sintomas da síndrome neuroléptica maligna (SNM). Os pacientes devem ser monitorados para o surgimento de sinais e sintomas de síndrome serotoninérgica (SS) ou a síndrome neuroléptica maligna (SNM) (vide item 4. Contraindicações).

Inibidores da Monoaminoxidase

Casos de reações graves, algumas vezes fatais, foram relatados em pacientes que estavam recebendo sertralina em associação a um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), incluindo o inibidor da monoaminoxidase (IMAO) seletivo, selegilina, e o inibidor da monoaminoxidase (IMAO) reversível, moclobemida e fármacos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), por ex. linezolida (um antibiótico não seletivo inibidor da monoaminoxidase reversível (IMAO reversível)) e azul de metileno. Alguns casos apresentaram-se com sinais semelhantes à síndrome serotoninérgica (SS), cujos sintomas incluem: hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possibilidade de rápidas flutuações dos sinais vitais, alterações mentais que incluem confusão, irritabilidade e agitação extrema progredindo para delírio e coma. Portanto, a sertralina não deve ser usada em combinação com um inibidor monoaminoxidase (IMAO) ou dentro de 14 dias após a descontinuação do tratamento com IMAO. Da mesma maneira, um intervalo de no mínimo 14 dias deverá ser respeitado após a descontinuação do tratamento com sertralina, antes de iniciar um tratamento com um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) (vide item 4. Contraindicações).

Outros Fármacos Serotoninérgicos

A coadministração de sertralina com outros fármacos que aumentam os efeitos da neurotransmissão serotoninérgica, como a anfetaminas, triptofana, fenfluramina, fentanila, agonistas 5-HT ou medicamentos fitoterápicos, como a Erva-de-São-João (*Hipericum perforatum*), deve ser realizada com cuidado e ser evitada sempre que possível devido ao potencial de interação farmacodinâmica.

Prolongamento do intervalo QTc/*Torsade de pointes* (TdP)

Casos de prolongamento do intervalo QTc e *Torsade de pointes* (TdP) foram relatados durante o uso pós-comercialização da sertralina. A maioria dos relatos ocorreu em pacientes com outros fatores de risco para prolongamento do intervalo QTc/ *Torsade de pointes*. Portanto, a sertralina deve ser usada com precaução em pacientes com fatores de risco para prolongamento do intervalo QTc (vide item 3. Caracteríticas Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas e item 6. Interações Medicamentosas).

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de rritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Substituição de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina, antidepressivos ou antiobsessivos

Existe um número limitado de experiências controladas com relação ao momento ideal para substituir a terapia com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), antidepressivos ou antiobsessivos por sertralina. É necessário cuidado e avaliação médica prudente ao realizar a mudança, particularmente de agentes de ação prolongada, como a fluoxetina. A duração do período de *washout* necessário para a substituição de um inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) por outro ainda não foi estabelecida.

Ativação de Mania/Hipomania

Em estudos pré-comercialização, hipomania ou mania ocorreram em aproximadamente 0,4% dos pacientes tratados com sertralina. A ativação de mania/hipomania também foi relatada numa pequena proporção de pacientes com transtorno afetivo maior tratados com outros antidepressivos e antiobsessivos disponíveis.

Convulsões

A ocorrência de convulsões é um risco potencial com o uso de medicamentos antidepressivos e antiobsessivos. Foram observadas convulsões em aproximadamente 0,08% dos pacientes tratados com sertralina no programa de desenvolvimento para depressão. Nenhum caso de convulsão foi relatado por pacientes tratados com sertralina no programa de desenvolvimento para o transtorno do pânico. Durante o programa de desenvolvimento para transtorno obsessivo compulsivo (TOC), 4 pacientes de um total de aproximadamente 1.800 pacientes expostos à sertralina apresentaram convulsões (aproximadamente 0,2%). Três desses pacientes eram adolescentes, 2 com transtornos convulsivos e 1 com histórico familiar de transtorno convulsivo, nenhum desses pacientes estava recebendo medicação anticonvulsivante. Em todos estes casos, a relação com o tratamento com sertralina foi incerta. Uma vez que a sertralina não foi avaliada em pacientes com transtornos convulsivos, seu uso deve ser evitado em pacientes com epilepsia instável. Pacientes com epilepsia controlada devem ser cuidadosamente monitorados. A sertralina deve ser descontinuada em qualquer paciente que desenvolva convulsões.

Suicídio/pensamentos suicidas ou agravamento clínico

Todos os pacientes tratados com sertralina, em particular os de alto risco, devem ser cuidadosamente supervisionados e observados atentamente quanto a piora clínica e ao suicídio. Os pacientes, suas famílias e seus cuidadores devem ser encorajados a estarem alertas para a necessidade de monitoramento relativo a qualquer agravamento clínico, comportamento ou pensamento suicida e mudanças não comuns de comportamento, especialmente no início da terapia ou durante qualquer alteração na dose ou regime de dosagem. O risco de tentativa de suicídio deve ser considerado, especialmente em pacientes deprimidos, e a menor quantidade de fármaco deverá ser administrada, de acordo com uma boa supervisão do paciente, para assim reduzir o risco de overdose.

O suicídio é um risco conhecido da depressão e de outras doenças psiquiátricas, e esses transtornos são fortes preditores de suicídio. Análises combinadas de curto prazo controladas com placebo de fármacos antidepressivos (inibidor seletivo da recaptação de serotonina ISRS e outros) demonstraram que esses medicamentos aumentam o risco de comportamento suicida em crianças, adolescentes e adultos jovens (com idade de 18 a 24 anos) com depressão maior e outros transtornos psiquiátricos. Estudos de curto prazo não mostraram um aumento de suicídio com antidepressivos em comparação com placebo em adultos acima de 24 anos; houve uma redução no risco de comportamento suicida com antidepressivos em comparação com placebo em adultos com 65 anos ou mais.

Disfunção sexual

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) podem causar sintomas de disfunção sexual (vide item 9. Reações Adversas). Houve relatos de disfunção sexual de longa duração onde os sintomas continuaram apesar da descontinuação dos ISRSs.

Sangramento anormal/Hemorragia

Houve relatos de sangramento anormal com inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) de equimose e púrpura até hemorragias fatais. Recomenda-se cautela aos pacientes em tratamento com inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), principalmente com o uso concomitante com fármacos conhecidos por afetarem a função plaquetária (ex. antipsicóticos atípicos e fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não-esteroides [AINEs]) assim como em pacientes com histórico de distúrbios de sangramento (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Hiponatremia

Hiponatremia pode ocorrer como resultado do tratamento com inibidores seletivo da recaptação de serotonina (ISRSs) ou inibidores da recaptação da norepinefrina e serotonina (IRNSs) incluindo a sertralina. Em muitos casos, a hiponatremia parece ser o resultado de uma síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético (SIADH). Casos com natremia menor que 110mmol/L foram relatados. Pacientes idosos podem ter um risco maior de desenvolver hiponatremia com inibidores seletivo da recaptação de serotonina (ISRSs) ou inibidores da receptação da norepinefrina e serotonina (IRNSs). Mesmo pacientes que tomam diuréticos ou aqueles que apresentam depleção de volume, podem apresentar um risco maior (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Uso em idosos). A descontinuação de sertralina deve ser considerada em pacientes com hiponatremia sintomática e intervenção médica apropriada deve ser instituída. Sinais e sintomas de hiponatremia incluem dor de cabeça, dificuldade de concentração, danos de memória, confusão, fraqueza e instabilidade que pode levar a quedas. Sinais e sintomas associados com casos mais graves e/ou agudos incluem alucinações, síncope, tontura, coma, parada respiratória e morte.

Devido à comorbidade estabelecida entre o transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e depressão, transtorno do pânico e depressão, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) e depressão e, fobia social e depressão, as mesmas precauções observadas durante o tratamento de pacientes com depressão devem ser observadas durante o tratamento de pacientes com transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) ou fobia social.

Fraturas ósseas

Estudos epidemiológicos mostram um risco aumentado de fraturas ósseas em pacientes utilizando inibidores da recaptação de serotonina (ISRS), incluindo a sertralina. O mecanismo que leva a esse risco não é totalmente conhecido.

Uso na insuficiência hepática

A sertralina é extensamente metabolizada pelo fígado. Um estudo farmacocinético de dose múltipla em indivíduos com cirrose estável de grau leve demonstrou uma meia-vida de eliminação prolongada e Cmáx e área sob a curva (AUC) aproximadamente 3 vezes maior em comparação a indivíduos sadios. Não foram observadas diferenças significativas na ligação às proteínas plasmáticas entre os dois grupos. O uso de sertralina em pacientes com doença hepática deve ser feito com cuidado. Uma dose menor ou menos frequente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática.

A dosagem recomendada em pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh 5 ou 6) é de metade da dosagem recomendada devido à maior exposição desta população de pacientes. O *cloridrato de sertralina* não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh 7 a 9) ou insuficiência hepática severa (escore de Child-Pugh de 10 a 15), pois o **cloridrato de sertralina** é metabolizado principalmente pelo fígado, sendo que os efeitos de cloridrato de sertralina em pacientes com insuficiência hepática moderada e severa não foram estudados (Vide item 08. Posologia e Item 3. Características Farmacológicas).

Uso na insuficiência renal

A sertralina é extensamente metabolizada. A excreção do fármaco inalterado na urina é uma via de eliminação pouco significativa. Em estudos de pacientes com insuficiência renal de grau leve a moderado (*clearance* de creatinina de 30 a 60mL/min) ou insuficiência renal de grau moderado a grave (*clearance* de creatinina de 10 a 29mL/min), os parâmetros farmacocinéticos de dose múltipla (AUC 0-24 ou Cmáx) não foram significativamente diferentes quando comparados aos controles. As meias-vidas foram similares e não houve diferenças na ligação às proteínas plasmáticas em todos os grupos estudados. Este estudo indica que, de acordo com a baixa excreção renal da sertralina, as doses de sertralina não precisam ser ajustadas com base no grau de insuficiência renal.

Diabetes/perda do controle da glicemia

Novos casos de diabetes mellitus foram relatados em pacientes recebendo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), incluindo a sertralina. Perda do controle glicêmico, incluindo tanto hiperglicemia quanto hipoglicemia, também foram relatados em pacientes com ou sem diabetes preexistente. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de flutuações de glicose. Especialmente pacientes diabéticos devem ter seus controles glicêmicos cuidadosamente monitorados em função de suas dosagens de insulina e/ou droga glicêmica oral concomitante possam precisar de ajustes.

Exames laboratoriais

Exame de urina falso-positivo por imunoensaio para benzodiazepínicos foram relatados em pacientes tomando sertralina. Isso se deve a falta de especificidade dos testes. Os resultados falso-positivos podem ser esperados por vários dias após

descontinuação da terapia com sertralina. Testes confirmatórios, tais como cromatografia a gás/espectometria de massa, poderão distinguir a sertralina dos benzodiazepínicos.

Glaucoma de ângulo fechado

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), incluindo sertralina, podem ocasionar midríase (dilatação da pupila) e devem ser usados com precaução em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou história de glaucoma. Este efeito midriático pode resultar em aumento da pressão intraocular e glaucoma de ângulo fechado, especialmente em pacientes predispostos. A sertralina deve, portanto, ser usada com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou histórico de glaucoma.

Uso em crianças e adolescentes

Os médicos devem monitorar os pacientes pediátricos em tratamento de longo prazo quanto a anormalidades no crescimento e desenvolvimento.

Sertralina não deve ser usada para o tratamento de crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade, exceto em pacientes de 6 a 17 anos com transtorno obsessivo compulsivo (TOC). Comportamentos relacionados a suicídio (tentativa de suicídio e pensamentos suicidas), e hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e raiva) foram observados com maior frequência nos estudos clínicos entre crianças e adolescentes tratados com antidepressivos em comparação aos tratados com placebo. Se, com base na necessidade clínica, seja porém tomada a decisão de tratar, o paciente deve ser cuidadosamente acompanhado quanto ao surgimento de sintomas suicidas, principalmente no início do tratamento.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Gravidez

Estudos de reprodução foram realizados em ratos e coelhos com doses de até aproximadamente 20 e 10 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos (mg/kg), respectivamente. Não foi observada qualquer evidência de teratogenicidade em qualquer nível de dose. Nas doses correspondentes à aproximadamente 2,5 a 10 vezes a dose máxima diária recomendada em humanos (mg/kg), a sertralina foi associada com retardo no processo de ossificação dos fetos, provavelmente secundários aos efeitos maternos.

Estudos observacionais revelaram um risco aumentado (inferior a 2 vezes) de hemorragia pós-parto após exposição a ISRS, incluindo sertralina, especialmente no mês anterior ao nascimento.

Houve diminuição da sobrevida neonatal após a administração materna de sertralina em doses aproximadamente cinco vezes à dose máxima diária recomendada para humanos (mg/kg). Efeitos similares na sobrevida neonatal foram também observados com outros fármacos antidepressivos. O significado clínico destes efeitos é desconhecido.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Uma vez que estudos de reprodução em animais nem sempre preveem a resposta humana, a sertralina deverá ser utilizada durante a gravidez somente se os benefícios superarem os riscos potenciais.

Se a sertralina for administrada durante a gravidez e/ou lactação, o médico deve estar ciente de que ocorreram relatos de sintomas, incluindo aqueles compatíveis com as reações de abstinência, em alguns neonatos, cujas mães estavam sob tratamento com antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), incluindo a sertralina.

Mulheres em idade fértil devem empregar métodos adequados de contracepção quando em tratamento com sertralina.

A exposição ao inibidor seletivo de receptação da serotonina (ISRS) durante a gravidez avançada pode causar aumento do risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar persistente em recém nascidos (HPPRN). A hipertensão pulmonar em recém nascidos (HPPRN) ocorre em 1 a 2 de 1000 nascidos vivos na população geral e é associada à importante morbidade e mortalidade neonatal. Em um estudo retrospectivo caso-controle com 377 mulheres que tiveram crianças nascidas com hipertensão pulmonar em recém nascidos (HPPRN) e 836 mulheres que tiveram crianças nascidas saudáveis, o risco de desenvolvimento de hipertensão pulmonar em recém nascidos (HPPRN) foi aproximadamente 6 vezes maior para crianças expostas a inibidor seletivo da receptação de serotonina (ISRS) após a vigésima semana de gestação comparado com crianças que não foram expostas a antidepressivos durante a gravidez. Um estudo com 831.324 crianças nascidas na Suécia entre 1997 a 2005 apresentou uma razão de risco de hipertensão pulmonar em recém nascidos (HPPRN) de 2,4 (95% IC 1,2 a 4,3) associado com relato do paciente de uso materno de ISRS "no início da gravidez" e uma razão de risco de hipertensão pulmonar em recém nascidos (HPPRN) de 3,6 (95% IC 1,2 a 8,3) associada a uma combinação de relato do paciente de uso materno de ISRS "no início da gravidez" e prescrição pré-natal de inibidor seletivo da receptação de serotonina (ISRS) "na gravidez avançada".

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

Lactação

Estudos isolados em um número pequeno de lactantes e seus recém-nascidos indicaram níveis de sertralina desprezíveis ou indetectáveis no soro da criança recém-nascida, embora os níveis no leite materno fossem mais concentrados do que aqueles no soro materno. O uso em lactantes não é recomendado a menos que, na avaliação do médico, os benefícios superarem os riscos.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não há dados de ensaios clínicos sobre a fertilidade. Em estudos com animais, nenhum efeito sobre os parâmetros de fertilidade foi observado (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Descontinuação do tratamento com sertralina

Deve-se evitar a interrupção abrupta do tratamento. Ao descontinuar o tratamento com sertralina, a dose deve ser gradativamente reduzida durante um período de pelo menos uma a duas semanas a fim de reduzir o risco de reações de abstinência. Se ocorrerem sintomas intoleráveis após uma redução de dose ou mediante a descontinuação do tratamento, então deve-se considerar retornar à dose anteriormente prescrita. Subsequentemente, o médico poderá continuar diminuindo a dose, porém a um ritmo mais gradual.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Estudos clínicos de farmacologia demonstraram que sertralina não produz efeito na atividade psicomotora.

Entretanto, uma vez que medicamentos psicoativos podem interferir nas habilidades mentais ou físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente arriscadas como dirigir e operar máquinas, o paciente deve ser advertido adequadamente.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento com cloridrato de sertralina, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da monoaminoxidase

O uso concomitante de ISRs incluindo o **cloridrato de sertralina** e IMAOs, como por exemplo: selegilina, tranilcipromina, isocarboxazida, fenelzina a mocoblemida a linezolida e azul de metileno aumenta o risco de síndrome serotoninérgica.

Vide item 4. Contraindicações e item 5. Advertências e Precauções.

pimozida

Foi demonstrado aumento dos níveis de pimozida em um estudo de uma dose única de pimozida (2 mg) coadministrada com sertralina. Estes aumentos nos níveis não foram associados a qualquer alteração no eletrocardiograma (ECG). Uma vez que o mecanismo dessa interação ainda não é conhecido e devido ao índice terapêutico estreito da pimozida, a administração concomitante destes fármacos é contraindicada.

Drogas que prolongam o intervalo QTc

O risco de arritmias ventriculares (por exemplo, torsade de pointes) e/ou de prolongamento do intervalo QTc aumenta com o uso concomitante de outros medicamentos que prolongam o intervalo QTc, como por exemplo; antipsicóticos (exemplo, zipradisona iloperidona, clorpromazina, mesoridazina, droperidol); antibióticos (por exemplo, eritromicina, gatifloxacino, moxifloxacino, esparfloxacino); antiarrítmicos classe 1A (por exemplo, quinidina, procainamida); antiarrítmicos classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol); entre outros (por exemplo, pentamidina, acetato de levometadil, metadona, halofantrina, mefloquina, mesilato de dolasetrona, probucol ou tacrolimo). (vide item 3. Caracteríticas Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas e item 5. Advertências e Precauções).

Depressores do SNC e álcool

A coadministração com 200 mg diários de sertralina não potencializa os efeitos do álcool, carbamazepina, haloperidol ou fenitoína nas atividades psicomotoras e cognitivas em indivíduos sadios. Entretanto, o uso concomitante de cloridrato de sertralina e álcool não é recomendado.

lítio

Em estudos placebo-controlados realizados em voluntários sadios, sugere que a coadministração de sertralina com lítio não alterou significativamente a farmacocinética do lítio; porém, em relação ao placebo, resultou em um aumento no tremor, indicando uma possível interação farmacodinâmica. Quando sertralina é coadministrada com outros medicamentos, como o lítio, que podem atuar por mecanismos serotoninérgicos, devem ser adequadamente monitorados.

fenitoína

Em um estudo placebo-controlado com voluntários sadios, a administração crônica de sertralina 200 mg/dia não produz inibição clinicamente importante do metabolismo da fenitoína. Entretanto, após o início do tratamento com sertralina, é recomendado que as concentrações plasmáticas de fenitoína sejam monitoradas e sua dose seja ajustada adequadamente. Além disso, a coadministração com fenitoína pode causar redução nos níveis plasmáticos de sertralina.

sumatriptana

No período pós-comercialização, foram relatados raros casos de pacientes apresentando fraqueza, hiperreflexia, incoordenação motora, confusão, ansiedade e agitação, após o uso de sertralina e sumatriptana. Se o tratamento concomitante com sertralina e sumatriptana for clinicamente justificado, recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados adequadamente (vide item 5. Advertências e Precauções – Outros fármacos serotoninérgicos). Os sintomas da síndrome serotoninérgica também podem ocorrer com outros medicamentos da mesma classe (triptanos).

Outros fármacos serotonérgicos

Vide item 5. Advertências e Precauções: Síndrome Serotoninérgica, Inibidores de Monoaminoxidase e Outros Fármacos Serotoninérgicos.

Fármacos que se ligam às proteínas plasmáticas

Uma vez que a sertralina liga-se às proteínas plasmáticas, o potencial da mesma em interagir com outros fármacos que se ligam às proteínas plasmáticas deve ser levado em consideração. Entretanto, em 3 estudos formais de interação com diazepam, tolbutamida e varfarina respectivamente, a sertralina não apresentou efeitos significantes na ligação do substrato às proteínas (vide os subitens varfarina e Interações com outros fármacos).

Medicamentos que afetam a função plaquetária

O risco de sangramento pode ser aumentado quando medicamentos que atuam na função plaquetária (ex: AINEs, ácido acetilsalicílico, heparina e ticlopidina) ou outros medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento são administrados concomitantemente com ISRSs, incluindo sertralina (vide item 5. Advertências e Precauções).

varfarina

A coadministração de 200 mg diários de sertralina com varfarina resultou em um aumento pequeno, mas estatisticamente significante, no tempo de protrombina; a significância clínica deste fato é desconhecida. Sendo assim, o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorado quando a terapia com a sertralina for iniciada ou interrompida.

Interações com outros fármacos

Estudos formais de interação medicamentosa foram realizados com sertralina. A coadministração de 200 mg diários de sertralina com diazepam ou tolbutamida resultou em pequenas alterações estatisticamente significantes em alguns parâmetros farmacocinéticos. A coadministração com a cimetidina causou um decréscimo significativo no clearance da sertralina. O significado clínico destas alterações é desconhecido. A sertralina não apresentou qualquer efeito sobre a capacidade bloqueadora beta-adrenérgica do atenolol. Nenhuma interação foi observada na administração de 200 mg diários de sertralina com glibenclamida ou digoxina.

Terapia eletroconvulsiva

Não existem estudos clínicos estabelecendo os riscos ou benefícios do uso combinado de terapia eletroconvulsiva (TEC) e sertralina.

Fármacos metabolizados pelo citocromo P450 2D6

Há uma variabilidade entre os antidepressivos no que se refere ao grau de inibição da atividade da isoenzima citrocromo P450 (CYP) 2D6. A significância clínica depende graúda extensão de inibição e da indicação terapêutica do fármaco que será coadministrado. Os substratos da isoenzima CYP 2D6 que apresentam uma indicação terapêutica restrita incluem os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e antiarrítmicos da classe 1C, tais como a propafenona e a flecainida. Em estudos formais de interação, a administração crônica de 50 mg diários de sertralina demonstrou uma elevação mínima (23% a 37%, em média) nos níveis plasmáticos de equilíbrio de desipramina (um marcador da atividade da isoenzima CYP 2D6).

Fármacos metabolizados por outras enzimas do CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2)

CYP 3A3/4:

Estudos de interação in vivo demonstraram que a administração crônica de 200 mg diários de sertralina não inibe a 6-beta-hidroxilação do cortisol endógeno mediada pelo CYP 3A3/4 nem o metabolismo da carbamazepina ou da terfenadina. Além disso, a administração crônica de sertralina 50 mg diariamente, não inibe o metabolismo do alprazolam, que é mediado pelo CYP 3A3/4. Os dados sugerem que a sertralina não seja um inibidor clinicamente relevante do CYP 3A3/4.

A coadministração de sertralina com dipirona, que é um indutor de enzimas metabolizantes, incluindo CYP2B6 e CYP3A4, pode causar uma redução nas concentrações plasmáticas de sertralina com potencial diminuição da eficácia clínica, portanto, recomenda-se precaução quando dipirona e sertralina são administrados concomitantemente; a resposta clínica e/ou os níveis do medicamento devem ser monitorados conforme apropriado.

CYP 2C9:

A aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de tolbutamida, fenitoína e varfarina, sugere que a sertralina não seja um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C9 (vide os itens “interações com outros fármacos”, “fenitoína” e “varfarina”).

CYP 2C19:

A aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de diazepam, sugere que a sertralina não é um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C19 (vide o subitem Interações com outros fármacos).

CYP 1A2:

Estudos in vitro indicam que a sertralina apresenta pouco ou nenhum potencial de inibir o CYP 1A2.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **cloridrato de sertralina** deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15° e 30°C) e protegido da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

O **cloridrato de sertralina** apresenta-se na forma de comprimido revestido oblongo semiabaulado com vinco e coloração branca.

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 **cloridrato de sertralina** deve ser administrado em dose única diária, pela manhã ou à noite. O **cloridrato de sertralina** comprimidos revestidos, via oral, pode ser administrado com ou sem alimentos.

A dose máxima recomendada do **cloridrato de sertralina** é de 200mg/dia.

Tratamento Inicial

Depressão e TOC

O tratamento com o **cloridrato de sertralina** deve ser feito com uma dose de 50mg/dia.

Transtorno do pânico, Transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) e fobia social

O tratamento deve ser iniciado com 25mg/dia. Após uma semana, a dose deve ser aumentada para 50mg/dia. Este regime de dosagem demonstrou reduzir a frequência de efeitos colaterais emergentes no início do tratamento, característicos do transtorno do pânico.

Síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e/ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM)

O tratamento deve ser iniciado com 50mg/dia, podendo-se adotar o tratamento contínuo ou apenas durante a fase lútea do ciclo, de acordo com orientação médica.

Titulação

Depressão, TOC, Transtorno do pânico, transtorno do estresse pós–traumático e fobia social

Os pacientes que não responderem à dose de 50mg, podem ser beneficiados com um aumento da dose. As alterações nas doses devem ser realizadas com um intervalo mínimo de 1 semana, até a dose máxima recomendada, que é de 200mg/dia. Alterações nas doses não devem ser feitas mais que 1 vez por semana devido à meia-vida de eliminação da sertralina de 24 horas.

O início dos efeitos terapêuticos pode ocorrer dentro de 7 dias. Entretanto, períodos maiores são geralmente necessários para demonstrar resposta terapêutica, especialmente para o transtorno obsessivo compulsivo (TOC).

Síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM)

Uma vez que a relação entre dose e efeito ainda não foi estabelecida para o tratamento dos sintomas da síndrome da tensão pré-menstrual e/ou transtorno disfórico pré-menstrual, as pacientes que participaram dos estudos clínicos foram tratadas com doses variando entre 50-150mg/dia, com aumentos de dose a cada novo ciclo menstrual (vide item 2. Resultados de Eficácia). As pacientes que não estiverem obtendo resultados com a dose de 50mg/dia podem ser beneficiadas com aumentos de dose (incrementos de 50mg a cada ciclo menstrual), até um máximo de 150mg/dia quando administrado diariamente durante todo o ciclo menstrual, ou até um máximo de 100mg/dia quando administrado somente durante a fase lútea do ciclo. Se a dose de 100mg/dia for estabelecida para a fase lútea, titulações equivalentes a 50mg/dia, por 3 dias, devem ser utilizadas no início do tratamento de cada fase lútea do ciclo.

Manutenção

A dose do **cloridrato de sertralina** durante a terapia de manutenção prolongada deve ser mantida com a menor dose eficaz, com subsequentes ajustes dependendo da resposta terapêutica.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia do uso da sertralina foi estabelecida para pacientes pediátricos com idades variando entre 6 e 17 anos completos para o tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC). A administração de sertralina em pacientes pediátricos com (idades entre 13 e 17 anos completos) deve começar com 50mg/dia. O tratamento de pacientes pediátricos com (idades entre 6 e 12 anos) deve começar com 25mg/dia e aumentar para 50mg/dia após uma semana. No caso de ausência de resposta clínica, a dose pode ser subsequentemente aumentada em incrementos de 50mg/dia, até 200mg/dia, se necessário. Em um estudo clínico com pacientes com idades variando entre 6 e 17 anos completos, com depressão ou transtorno obsessivo compulsivo (TOC), a sertralina mostrou um perfil farmacocinético similar àquele observado em

adultos. Entretanto, o menor peso corpóreo de uma criança, quando comparado ao de um adulto, deve ser considerado quando se pensar em aumentar a dose de 50mg.

Titulação em Crianças e Adolescentes

A meia-vida de eliminação da sertralina é de aproximadamente um dia, as mudanças de dosagem não devem ocorrer em intervalos menores que uma semana.

Uso em Idosos

A mesma dosagem indicada para pacientes mais jovens pode ser utilizada em pacientes idosos. Mais de 700 pacientes idosos (> 65 anos) participaram de estudos clínicos que demonstraram a eficácia da sertralina nesta população de pacientes. O padrão e incidências de reações adversas nos idosos foram similares aos observados em pacientes mais jovens.

Uso na Insuficiência Hepática

O uso da sertralina em pacientes com doença hepática deve ser feito com cuidado. Uma dose menor ou menos frequente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática (vide item 5. Advertências e Precauções).Tanto a posologia inicial recomendada quanto a faixa terapêutica para pacientes com insuficiência hepática leve (escores de Child Pugh de 5 ou 6) deve ser metade da posologia diária recomendada. O uso de Zoloft em pacientes com insuficiência hepática moderada (escores de Child Pugh de 7 a 9) ou severa (escores de Child Pugh de 10 a 15) não é recomendado.

Uso na Insuficiência Renal

A sertralina é extensamente metabolizada. A excreção do fármaco inalterado na urina é uma via de eliminação pouco significativa. De acordo com a baixa excreção renal da sertralina, as doses de sertralina não precisam ser ajustadas com base no grau de insuficiência renal (vide item 5. Advertências e Precauções).

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de administrar o **cloridrato de sertralina** no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de efeito adverso normalmente observado em estudos duplo-cegos, placebo-controlados em pacientes com transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtorno do pânico, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) e fobia social foi semelhante ao observado em experiências clínicas em pacientes com depressão.

Reações adversas por classe de sistema de órgãos (SOC) e por categoria de frequência CIOMS listadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria de frequência e SOC

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito (Comum ≥1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10000 a < 1/100)	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/eff34969-b250-4ff0-85d6-c40b8cc2c9c3.pdf

					dados disponíveis)
Distúrbios no sangue e sistema linfático				trombocitopenia*§ Leucopenia *§, teste de função plaquetária anormal*§	
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade*	Reação anafilactoide*	
Distúrbios endócrinos				Secreção inapropriada de hormônio antidiurético*§, hiperprolactinemia*§ hipotireoidismo	
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Diminuição do apetite, aumento do apetite*		Diabetes *mellitus**, hiponatremia *§, hipoglicemia*, hiperglicemia*§	
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Sintomas de depressão*, ansiedade*, agitação*, bruxismo*, pesadelos*, diminuição da libido*	Alucinação*, agressão*, estado confusional*, humor eufórico*	Distúrbio psicótico*§	
Distúrbios do sistema nervoso	tontura, dor de cabeça*	hipertonia*, tremor, sonolência, parestesia*	Sincope* Distúrbios Extrapiramidais* Contrações Musculares Involuntárias*, Hipoestesia*, Hipercinesia*, enxaqueca*	síndrome de serotonina*§, coma*, convulsão*§, distonia*§, acatisia*	
Distúrbios oculares		Deficiência visual*	Midríase*, edema periorbital*		
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Zumbido*			
Distúrbios cardíacos		Palpitações*	Taquicardia*	*Torsade de Pointes* *§,(vide itens 3, 5 e 6), eletrocargiograma QT prolongado* (vide itens 3,5 e 6) aumento do colesterol no sangue*§	
Distúrbios vasculares		Rubor*	Hemorragia*, hipertensão*	Vasoconstrição cerebral*§ (incluindo	

				síndrome da vasoconstrição cerebral reversível e síndrome de Call Fleming)	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Bocejo*	Broncospasmo*, epistaxe*	pneumonia eosinofílica*§	
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia, náusea	Vomito*, constipação*,dor abdominal*, Boca seca, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal*	Pancreatite*§	
Distúrbios hepatobiliares			aumento da alanine aminotransferase *, aumento da aspartato aminotransferase *	Lesão hepática *§	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		*Rash**, hiperidose	Urticária*, púrpura*, prurido*, alopecia*	Necrólise epidérmica tóxica*§, síndrome de Stevens-Johnson*§, angiodema*§, *rash* esfoliativo*, reação de fotossensibilidade na pele*§	
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo		Artralgia*	Espasmos musculares*	rabdomiólise Trismo*§	
Distúrbios urinários e renais			Retenção urinária*, Hematúria, incontinência urinária*	enurese*§	
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama		Distúrbios da ejaculação, Disfunção sexual (vide item 5. Advertências e precauções), menstruação irregular*		Priapismo*, galactorreia*, ginecomastia*§	
Distúrbios gerais e condições no local da administração		Dor no peito*, mal-estar*, pirexia*,	Distúrbios da marcha*, edema periférico*	Edema facial*, Síndrome de abstinência	

		Astenia*, Fadiga*		medicamentosa*§	
Investigações		aumento do peso corporal*	aumento do peso*	teste de laboratório anormal*	
Lesões, envenenamento e complicações processuais				Fratura*	

*Reações Adversas identificadas pós-comercialização

§- Frequências das Reações Adversas representada pelo limite superior estimado do intervalo de confiança de 95% calculado usando "Regra de 3".

ADR = reação adversa ao medicamento; SOC = Sistema de Classe de Órgãos; CIOMS = Conselho para a Organização Internacional de Ciências Médicas.

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

10. SUPERDOSE

A sertralina tem margem de segurança dependente da população de paciente e/ou medicações concomitantes. Também foram relatadas mortes envolvendo superdose com sertralina, isolada ou em associação a outros fármacos e/ou álcool. Portanto, qualquer superdose deve ser tratada rigorosamente. Os sintomas de superdose incluem: efeitos adversos mediados pela serotonina, tais como prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, *torsade de pointes* (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas, item 5. Advertências e Precauções e item 6. Interações Medicamentosas) , sonolência, distúrbios gastrintestinais (como náusea e vômito), taquicardia, tremor, agitação e tontura. O coma foi reportado com menor frequência.

Não existem antídotos específicos para sertralina. Se necessário, estabeleça e mantenha respiração assistida, assegure ventilação e oxigenação adequadas. Carvão ativado, que pode ser utilizado com um agente catártico, pode ser tão ou mais eficaz do que a lavagem e deve ser considerado no tratamento da superdose. A indução de emese não é recomendada. Monitoração cardíaca e dos sinais vitais são recomendadas juntamente com o controle dos sintomas e medidas gerais de suporte. Devido ao amplo volume de distribuição da sertralina, diurese forçada, diálise, hemoperfusão e transfusões de sangue provavelmente não trarão benefícios.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

DIZERES LEGAIS

Registro 1.5423.0225

Registrado e Produzido por:

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

V.11_01/2025

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa 09/10/2024.

V.11_01/2025

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**
03/10/2016	2347379/16-7	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2016	2347379/16-7	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2016	Inclusão Inicial	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
18/11/2016	2503225/16-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/11/2016	2503225/16-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/11/2016	Apresentação	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 490 (EM HOSP)
20/03/2017	0445695/17-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2017	0445695/17-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2017	1. Indicações 2.Resultados de Eficácia 3.Características Farmacológicas 5.Advertências e Precauções 6.Interações Medicamentosas 8. Posologia e modo de usar	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 490 (EM HOSP)

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/eff34969-b250-4ff0-85d6-c40b8cc2c9c3.pdf

29/01/2018	0071634/18-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2018	0071634/18-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2018	9. Reações Adversas Dizeres Legais	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 490
26/10/2018	1034422/18-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/10/2018	1034422/18-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/10/2018	9. Reações adversas 5. Advertências e precauções	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 490
04/11/2019	2691637/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2019	2691637/19-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/11/2019	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 490
22/03/2022	1307955/22-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/03/2022	1307955/22-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/03/2022	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas (Frase Vigimed)	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 490
08/09/2022	4665929/22-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/09/2022	4665929/22-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/09/2022	9. Reações adversas	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30

02/06/2023	0564547/23-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2023	0564547/23-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/06/2023	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
19/11/2024	1586729/24-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2024	1586729/24-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
26/12/2024	1760454/24-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2024	1760454/24-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2024	Dizeres legais	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30

26/12/2024	1760694/24-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2024	1760694/24-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2024	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
07/01/2025	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2025	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2025	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30

sinvastatina

EMS S/A

Comprimido revestido

10 mg
40 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
sinvastatina
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999".

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 10 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** ou 500** comprimidos revestidos.
Comprimido revestido de 40 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos.
*Embalagem fracionável
**Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 10 mg contém:
sinvastatina. ..... 10 mg
excipiente* q.s.p ..... com rev

Cada comprimido revestido de 40 mg contém:
sinvastatina ..... 40 mg
excipiente* q.s.p ..... com rev
*butil-hidroxitolueno, dióxido de silício, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, ácido ascórbico, ácido cítrico, copovidona, ácido esteárico, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, etilcelulose, hipromelose, macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Pacientes sob alto risco de doença coronariana ou com doença coronariana (DAC)
Em pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia), isto é, pacientes com diabetes, histórico de acidente vascular cerebral (AVC) ou de outra doença vascular cerebral, de doença vascular periférica ou com doença coronariana, a sinvastatina é indicada para:
• reduzir o risco de mortalidade total (por todas as causas) por meio da redução de mortes por doença coronariana;
• reduzir o risco dos eventos vasculares maiores (um composto de infarto do miocárdio não fatal, morte por doença coronariana, AVC ou procedimentos de revascularização);
• reduzir o risco dos eventos coronarianos maiores (um composto de infarto do miocárdio não fatal ou mortes por doença coronariana);
• reduzir o risco de acidente vascular cerebral;
• reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização do miocárdio (incluindo bypass ou angioplastia coronariana transluminal percutânea);
• reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização periférica e outros, não coronarianos;
• reduzir o risco de hospitalização por angina.
Em pacientes com diabetes, a sinvastatina reduz o risco de desenvolvimento de complicações periféricas macrovasculares (um composto de procedimentos de revascularização periférica, de amputações dos membros inferiores ou de úlceras das pernas).
Em pacientes hipercolesterolêmicos com doença coronariana, a sinvastatina retarda a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

Pacientes com hiperlipidemia
• A sinvastatina é indicada como adjuvante à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B (apo B) e triglicérides e para aumentar os níveis de HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica (tipo IIa de Fredrickson) ou hiperlipidemia combinada (mista) (tipo IIb de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz as razões LDL-colesterol/HDL-colesterol e colesterol total/HDL-colesterol;
• A sinvastatina também é indicada como adjuvante à dieta e outras medidas não dietéticas para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B em pacientes com hipercolesterolemia (HoFH) familiar homozigótica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S), o efeito do tratamento com a sinvastatina na mortalidade por todas as causas foi avaliado em 4.444 pacientes com doença coronariana (DAC) e colesterol total no período basal entre 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L) durante um período mediano de 5,4 anos. Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, a sinvastatina reduziu em 30% o risco de morte; em 42% o risco de morte por DAC; e em 37% o risco de infarto do miocárdio não fatal comprovado no hospital. Além disso, a sinvastatina reduziu em 37% o risco de procedimentos para revascularização do miocárdio (bypass da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea). Em pacientes com diabetes *mellitus*, o risco de um evento coronariano importante foi reduzido em 55%. Além disso, a sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos vasculares cerebrais fatais e não fatais (AVC e ataques isquêmicos transitórios) em 28%.

No Estudo de Proteção do Coração (HPS - Heart Protection Study), os efeitos do tratamento com sinvastatina durante um período de acompanhamento de 5 anos, em média, foram avaliados em 20.536 pacientes com ou sem hiperlipidemia e alto risco de eventos coronarianos, em decorrência de diabetes, antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC) ou outra doença vascular cerebral, doença vascular periférica ou doença coronariana. No período basal, 33% apresentavam níveis de LDL inferiores a 116 mg/dL; 25%, entre 116 mg/dL e 135 mg/dL e 42%, superiores a 135 mg/dL.

Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, a sinvastatina 40 mg/dia comparado ao placebo reduziu o risco de mortalidade por todas as causas em 13%, em consequência da redução de mortes por doença coronariana (18%). A sinvastatina também diminuiu o risco de eventos coronarianos maiores (um desfecho composto de IM não fatal ou mortes de origem coronariana) em 27%. A sinvastatina reduziu a necessidade de procedimentos de revascularização coronariana (incluindo bypass ou angioplastia coronariana transluminal percutânea) e procedimentos de revascularização periférica e outros procedimentos de revascularização não coronarianos, em 30% e 16%, respectivamente. A sinvastatina reduziu o risco de AVC em 25%. Além disso, a sinvastatina reduziu o risco de hospitalização por angina em 17%. Os riscos de eventos coronarianos e vasculares maiores (um desfecho composto que incluiu os eventos coronarianos relevantes, AVC ou procedimentos de revascularização) foram reduzidos em cerca de 25% em pacientes com ou sem doença coronariana, incluindo pacientes com diabetes e pacientes com doença periférica ou vascular cerebral. Além disso, no subgrupo de pacientes com diabetes, a sinvastatina reduziu o risco do desenvolvimento de complicações macrovasculares, incluindo procedimentos de revascularização periférica (cirurgia ou angioplastia), amputação de membros inferiores ou úlceras nas pernas em 21%. As reduções de risco produzidas por sinvastatina nos eventos maiores, vasculares e coronarianos, foram evidentes e consistentes independentemente da idade e do sexo do paciente, dos níveis de LDL-C, HDL-C, TG, apolipoproteína A-I ou apolipoproteína B no período basal, da presença ou ausência de hipertensão, dos níveis de creatinina até o limite para inclusão de 2,3 mg/dL, da presença ou ausência de medicações cardiovasculares (aspirina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA] ou bloqueadores dos canais de cálcio) no período basal, de tabagismo, de ingestão de álcool ou de obesidade. Ao final de 5 anos, 32% dos pacientes no grupo placebo estavam tomando uma estatina (fora do protocolo do estudo); portanto, as reduções de risco observadas subestimam o real efeito da sinvastatina.

Em estudo clínico multicêntrico, controlado com placebo, que utilizou angiografia coronariana quantitativa e envolveu 404 pacientes, a sinvastatina retardou a progressão da aterosclerose coronariana e reduziu o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais, ao passo que as lesões ateroscleróticas coronarianas pioraram de forma constante ao longo de um período de 4 anos em pacientes que receberam tratamento-padrão.

Referências bibliográficas:

• Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383-1389.

• Heart Protection Study (HPS) Heart Protection Study Collaborative Group (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. Lancet. 2002;360(9326):7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.

- Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). Lancet. 1994;344(8923):633-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A sinvastatina é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação de *Aspergillus terreus*.

Após a ingestão, a sinvastatina, uma lactona inativa, é hidrolisada a β-hidroxiácido correspondente. Esse é o principal metabólito e é um inibidor da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG- CoA) redutase, uma enzima que catalisa um passo precoce e limitante da taxa de biossíntese do colesterol.

Estudos clínicos mostram que a sinvastatina é altamente eficaz para reduzir as concentrações plasmáticas do colesterol total, do LDL-colesterol, dos triglicérides e do VLDL-colesterol e para aumentar o HDL-colesterol nas formas familiar heterozigótica e não familiar de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado for preocupante e a dieta apenas for insuficiente. Observam-se respostas acentuadas em duas semanas e respostas terapêuticas máximas ocorrem em 4 a 6 semanas. A resposta mantém-se com a continuidade do tratamento. Quando o tratamento com a sinvastatina é interrompido, os níveis de colesterol e lípides voltam aos níveis anteriores ao tratamento.
A forma ativa da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude de essa conversão ser um passo inicial da biossíntese do colesterol, não se espera que o tratamento com a sinvastatina provoque acúmulo de esteróis potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é também rapidamente metabolizada de volta a acetil-CoA, a qual participa de muitos processos de biossíntese no organismo.

Farmacocinética
Absorção: demonstrou-se que a biodisponibilidade do beta-hidroxiácido para a circulação sistêmica após uma dose oral de sinvastatina foi menor do que 5% da dose, o que é compatível com a ampla extração hepática de primeira passagem.
Os principais metabólitos da sinvastatina presentes no plasma humano são o β-hidroxiácido e quatro metabólitos ativos adicionais.
Em jejum, o perfil plasmático dos inibidores total e ativo não foi afetado quando a sinvastatina foi administrada imediatamente antes de uma refeição-teste.

Distribuição: a sinvastatina e o beta-hidroxiácido ligam-se às proteínas plasmáticas humanas (95%). A farmacocinética de doses única e múltipla de sinvastatina não mostrou acúmulo do medicamento após a administração múltipla. Em todos os estudos de farmacocinética acima, a concentração plasmática máxima dos inibidores ocorreu 1,3 a 2,4 horas após a dose.

Metabolismo: a sinvastatina é uma lactona inativa que é rapidamente hidrolisada in vivo para o β-hidroxiácido correspondente, um potente inibidor da HMG-CoA redutase. A hidrólise ocorre principalmente no fígado; a velocidade de hidrólise no plasma humano é muito lenta.
A sinvastatina é bem absorvida em humanos e passa por ampla extração hepática de primeira passagem. A extração no fígado depende do fluxo sanguíneo hepático. O fígado é o principal local de ação, com excreção posterior dos equivalentes do fármaco na bile. Consequentemente, a disponibilidade do fármaco ativo na circulação sistêmica é baixa. Após uma injeção intravenosa do metabólito beta-hidroxiácido, sua meia-vida média é de 1,9 hora.

Eliminação: após uma dose oral de sinvastatina radioativa em humanos, 13% da radioatividade foi excretada na urina e 60% nas fezes em 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes do fármaco absorvido excretados na bile, assim como o fármaco não absorvido. Após uma injeção intravenosa do metabólito β-hidroxiácido, apenas 0,3% da dose IV, em média, foi excretada na urina como inibidores.

4. CONTRAINDICAÇÕES
• Hipersensibilidade a qualquer componente do produto;
• Doença hepática ativa ou aumentos persistentes e inexplicados das transaminases séricas;
• Gravidez e lactação (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez e Lactação);
• Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona e medicamentos contendo cobicistate) (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);
• Administração concomitante de genfibrozila, ciclosporina ou danazol (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS*)*.
• Em pacientes com HoFH, a administração concomitante da lomitapida com doses > 40 mg de sinvastatina (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS*)*.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou amamentando.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Miopatia/Rabdomiólise: a sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente causa miopatia que se manifesta como dor, dolorimento ou fraqueza musculares e creatinina quinase (CK) acima

de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN). Algumas vezes, a miopatia apresenta-se como rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária a mioglobinúria e, raramente, pode ser fatal. O risco de miopatia é aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma (isto é, níveis plasmáticos elevados de sinvastatina e de sinvastatina ácida no plasma), que pode ser devido, em parte às interações medicamentosas que interferem com o metabolismo da sinvastatina e/ou com as vias transportadoras (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Os fatores predisponentes para miopatia incluem idade avançada (≥ 65 anos), sexo feminino, hipotireoidismo não controlado e insuficiência renal.

A exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, o risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose. Em um banco de dados de estudos clínicos no qual 41.413 pacientes foram tratados com a sinvastatina, 24.747 (aproximadamente 60%) dos quais foram admitidos nos estudos com um acompanhamento mediano de pelo menos 4 anos, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,03%, 0,08% e 0,61% com 20, 40 e 80 mg/dia, respectivamente. Nesses estudos, os pacientes foram cuidadosamente monitorados e alguns medicamentos com interação foram excluídos.
Aproximadamente metade destes casos de miopatia ocorreu durante o primeiro ano de tratamento. A incidência de miopatia durante cada ano subsequente de tratamento foi de aproximadamente 0,1%.

Todos os pacientes que iniciam tratamento com sinvastatina, ou cuja dose de sinvastatina está sendo aumentada, devem ser alertados sobre o risco de miopatia e orientados a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. A terapia com sinvastatina deve ser descontinuada imediatamente se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia. A presença destes sintomas, bem como nível de CK > 10 vezes o limite normal superior, indica miopatia. Na maioria dos casos, quando os pacientes descontinuaram imediatamente o tratamento, os sintomas musculares e os aumentos de CK desapareceram (veja o item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Pode-se considerar determinações periódicas de CK para pacientes que iniciam terapia com sinvastatina ou cuja dose esteja sendo aumentada. Não há nenhuma garantia de que esse monitoramento irá prevenir a miopatia.
Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com sinvastatina tinham históricos médicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente em consequência de diabetes *mellitus* prolongado. Tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. A terapia com sinvastatina deve ser temporariamente interrompida alguns dias antes de cirurgia eletiva de grande porte e quando qualquer condição cirúrgica ou médica importante sobrevenha.
Em um estudo clínico no qual pacientes com alto risco de doença cardiovascular foram tratados com sinvastatina 40 mg/dia (acompanhamento médio de 3,9 anos), a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,05% em pacientes não chineses (n = 7.367) em comparação com 0,24% em pacientes chineses (n = 5.468). Embora a única população asiática avaliada neste estudo clínico tenha sido a de chineses, deve-se ter cautela ao prescrever sinvastatina a pacientes asiáticos e a menor dose necessária deve ser utilizada.
Em alguns casos, foram relatados que as estatinas podem induzir ou agravam a miastenia gravis pré-existente ou a miastenia ocular (veja o item 9. Reações adversas). A sinvastatina deve ser descontinuada em caso de agravamento dos sintomas. Foram relatadas recorrências quando a mesma estatina ou uma estatina diferente foi (re)administrada.

Interações medicamentosas
• O risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pelo uso concomitante de sinvastatina com:

Medicamentos contraindicados
- **Inibidores potentes da CYP3A4:** uso concomitante de medicamentos conhecidos por apresentar um potente efeito inibitório sobre CYP3A4 em doses terapêuticas (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona ou medicamentos contendo cobicistate) é contraindicada. Se o tratamento de curto prazo com inibidor potente de CYP3A4 estiver indisponível, a terapia com sinvastatina deve ser interrompida durante o tratamento (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

- **Genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** o uso concomitante desses medicamentos com sinvastatina é contraindicado (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

Outros medicamentos:
- **Ácido fusídico:** pacientes tratados com ácido fusídico concomitantemente com sinvastatina podem apresentar risco aumentado de miopatia/rabdomiólise (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética). A coadministração com ácido fusídico não é recomendada. Em pacientes em que o uso de ácido fusídico sistêmico é considerado essencial, a sinvastatina deve ser descontinuada durante todo o tratamento com ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, onde o uso sistêmico prolongado do ácido fusídico é necessário, por exemplo, para

o tratamento de infecções graves, a necessidade da coadministração de sinvastatina e ácido fusídico deve ser considerada caso a caso e sob rigorosa supervisão médica.

- **Outros fibratos: a dose de sinvastatina não deve ser maior que 10 mg/dia em pacientes tratados concomitante com outros fibratos além da genfibrozila** (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES) **ou fenofibrato.** Quando sinvastatina e fenofibrato são administrados concomitantemente, não há nenhuma evidência de que o risco de miopatia exceda a soma dos riscos individuais de cada agente. Deve-se ter cautela ao prescrever fenofibrato com sinvastatina, uma vez que qualquer um dos agentes pode causar miopatia quando administrados isoladamente. A adição de fibratos à sinvastatina normalmente proporciona pouca redução adicional de LDL-C, porém podem ser obtidas reduções adicionais de TG e aumentos adicionais de HDL-C. As combinações de fibratos com sinvastatina têm sido utilizadas sem ocorrência de miopatia em estudos clínicos de pequeno porte, de curta duração e com monitoramento rigoroso (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- **Amiodarona: A dose de sinvastatina não deve ser maior que 20 mg diários em pacientes recebendo tratamento concomitantemente com amiodarona** (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- **Bloqueadores do canal de cálcio**

- **Verapamil ou diltiazem: A dose de sinvastatina não deve ser maior que 20 mg diários em pacientes recebendo tratamento concomitantemente com verapamil ou diltiazem** (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- **Anlodipino: A dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg diários em pacientes recebendo concomitantemente anlodipino** (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- **Lomitapida**: A dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg diários em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH) que recebam concomitantemente lomitapida (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas).

- **Daptomicina:** Deve ser considerado suspender temporariamente a sinvastatina em pacientes que administram daptomicina, a menos que os benefícios de administração concomitante superam o risco.

- **Inibidores moderados do CYP3A4:** os pacientes que tomam outros medicamentos identificados em bula como medicamentos com efeito inibitório moderado sobre o CYP3A4 concomitantemente com sinvastatina, particularmente com doses mais altas de sinvastatina, podem ter maior risco de miopatia. Quando for coadministrado sinvastatina com um inibidor moderado de CYP3A4, um ajuste da dose de sinvastatina pode ser necessário (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas).

- **Inibidores da proteína resistente ao câncer de mama (BCPR)**: a administração concomitante de medicamentos inibidores da BCPR (por exemplo, elbasvir e grazoprevir) pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas da sinvastatina e um risco aumentado de miopatia; portanto, um ajuste da dose de sinvastatina pode ser necessário. A coadministração de elbasvir e grazoprevir com sinvastatina não foi estudada; no entanto, a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg por dia em pacientes que tomam, concomitantemente, medicamentos contendo elbasvir ou grazoprevir (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas).

- **Ácido nicotínico (niacina) (≥ 1 g/dia):** casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a sinvastatina coadministrada com doses modificadoras de lípides (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Em um estudo clínico (acompanhamento médio de 3,9 anos) envolvendo pacientes com alto risco de doença cardiovascular e com níveis de LDL-C bem controlados com sinvastatina 40 mg/dia com ou sem ezetimiba 10 mg, não houve benefício incremental sobre os desfechos cardiovasculares com a adição de doses modificadoras de lípides (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Portanto, o benefício do uso combinado de sinvastatina com ácido nicotínico deve ser cuidadosamente ponderado contra os riscos potenciais da combinação. Além disso, neste estudo, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,24% para pacientes chineses que receberam sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg em comparação com 1,24% para pacientes chineses que receberam sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg coadministradas com ácido nicotínico de liberação prolongada/laropipranto 2g/40 mg. Embora a única população asiática avaliada neste estudo clínico tenha sido a

de chineses, como a incidência de miopatia é maior em pacientes chineses do que em pacientes não chineses, a coadministração de sinvastatina com doses modificadoras de lípides (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico não é recomendada para pacientes asiáticos (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas).

Efeitos hepáticos: em estudos clínicos, ocorreram aumentos persistentes (acima de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas em poucos pacientes adultos que receberam sinvastatina. Quando o medicamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminases caíram lentamente para os níveis anteriores ao tratamento. Os aumentos não foram associados à icterícia ou a outros sintomas ou sinais clínicos. Não houve evidência de hipersensibilidade. Alguns desses pacientes apresentavam testes de função hepática alterados antes do tratamento com a sinvastatina e/ou consumiam quantidades consideráveis de álcool.
No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S) (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA), o número de pacientes com transaminases elevadas (acima de três vezes o limite superior da normalidade) mais de uma vez durante o estudo, não foi significativamente diferente entre os grupos sinvastatina e placebo (14 [0,7%] vs. 12 [0,6%]). A frequência dos aumentos isolados de TGP (ALT) para três vezes o limite superior da normalidade foi significativamente mais alta no grupo da sinvastatina no primeiro ano do estudo (20 vs. 8, p = 0,023), mas não posteriormente. O aumento de transaminases resultou em descontinuação do tratamento para oito pacientes do grupo da sinvastatina (n = 2.221) e para cinco do grupo placebo (n = 2.223). Dos 1.986 pacientes no 4S tratados com a **s**invastatina cujos testes de função hepática eram normais no período basal, somente oito (0,4%) apresentaram aumentos consecutivos > 3 vezes o limite superior da normalidade de enzimas hepáticas e/ou foram descontinuados por aumento de transaminases durante os 5,4 anos (acompanhamento médio) do estudo. A dose inicial de sinvastatina para todos os pacientes do estudo foi de 20 mg; 37% foram titulados para 40 mg.
Em dois estudos clínicos controlados, que envolveram 1.105 pacientes, a incidência - aos 6 meses - de aumentos persistentes de transaminases considerados relacionados ao medicamento foi de 0,7% e 1,8%, com as doses de 40 mg e 80 mg, respectivamente.
No estudo HPS (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA), no qual 20.536 pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg/dia de sinvastatina ou placebo, a incidência de transaminases elevadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmada em exames repetidos) foi de 0,21% (n = 21) para os pacientes que receberam sinvastatina e de 0,09% (n = 9) no grupo placebo.
Recomenda-se solicitar testes de função hepática antes de iniciar o tratamento e posteriormente, quando clinicamente indicado. Deve-se dar especial atenção aos pacientes que apresentarem aumento de transaminases séricas e, nesses pacientes, as avaliações laboratoriais devem ser imediatamente repetidas e, a seguir, realizadas com maior frequência. Deve-se descontinuar o medicamento se os níveis de transaminases mostrarem evidência de progressão, particularmente se aumentarem acima de três vezes o limite superior da normalidade e persistirem nesse patamar. Note que a ALT pode emanar do músculo, portanto, a elevação da ALT com CK pode indicar miopatia (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).
Existem raros relatos pós-comercialização de insuficiência hepática fatal e não-fatal em pacientes que tomam estatinas, incluindo sinvastatina. Se ocorrer lesão hepática grave com sintomas clínicos e/ou hiperbilirrubinemia ou icterícia durante o tratamento com sinvastatina, deve-se interromper imediatamente o tratamento. Se uma etiologia alternativa não for encontrada, não reinicie o tratamento com sinvastatina.
Deve-se utilizar o medicamento com cuidado em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentem histórico de doença hepática. Hepatopatias ativas ou aumentos inexplicados de transaminases constituem contraindicações para o uso da sinvastatina.
A exemplo do que ocorre com outros agentes hipolipemiantes, foram relatados aumentos moderados (abaixo de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas após o tratamento com a sinvastatina. Essas alterações ocorreram logo após o início do tratamento, foram geralmente transitórias, assintomáticas e não exigiram interrupção do tratamento.

Avaliações oftalmológicas: é esperado que, com o passar do tempo, ocorra aumento da prevalência de opacidade do cristalino como resultado do envelhecimento, mesmo na ausência de qualquer tratamento medicamentoso. Dados atuais de estudos clínicos a longo prazo não indicam efeito adverso da sinvastatina no cristalino humano.

Gravidez e Lactação: categoria de Risco X.
Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez. A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram conduzidos estudos clínicos controlados em mulheres grávidas. Há raros relatos de anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que receberam inibidores de HMG-CoA redutase durante a gravidez. Entretanto, em uma análise de aproximadamente 200 gestações acompanhadas prospectivamente de mulheres expostas a sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado no primeiro trimestre de gravidez, a incidência de

anomalias congênitas foi comparável à observada na população geral. Esse número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento de anomalias congênitas 2,5 vezes ou maior do que a incidência conhecida.
Embora não haja evidência de que a incidência de anomalias congênitas nos descendentes de pacientes expostos a sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, um precursor da biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação dos agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto sobre o risco a longo prazo associado à hipercolesterolemia primária. Por essas razões, sinvastatina não deve ser usada por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar grávidas. O tratamento com sinvastatina deve ser interrompido durante toda a gestação ou até que se comprove que a paciente não está grávida (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES).
Não se sabe se a sinvastatina ou os seus metabólitos são excretados no leite materno. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno e podem causar reações adversas graves, **mulheres que estejam recebendo sinvastatina não devem amamentar** (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Idosos: a eficácia da sinvastatina avaliada pela redução do colesterol total e do LDL-colesterol, em pacientes com mais de 65 anos de idade em estudos clínicos controlados, foi semelhante à observada na população geral e não houve aumento evidente na frequência global de achados adversos clínicos ou laboratoriais.

Crianças: a segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas. Até o momento, sinvastatina não é recomendada para uso pediátrico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Múltiplos mecanismos podem contribuir para potenciais interações com inibidores da HMG-CoA redutase. Fármacos ou fitoterápicos que inibem certas vias enzimáticas (por exemplo CYP3A4) e/ou transportadoras (por exemplo OATP1B) que podem aumentar as concentrações plasmáticas de sinvastatina ácida e podem induzir a um risco aumentado de miopatia/rabdomiólise.

Consulte as informações prescritas para todos os fármacos utilizados concomitantemente para obter mais informações sobre suas potenciais interações com sinvastatina e/ou potenciais alterações enzimáticas ou de transportadores e possíveis ajustes da dose e dos regimes.

Medicamentos contraindicados
O uso concomitante dos seguintes medicamentos é contraindicado:

- **Inibidores potentes de CYP3A4**: a sinvastatina é metabolizada pela isoenzima do citocromo 3A4, mas não apresenta atividade inibitória do CYP3A4, portanto não se espera que afete as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados pela CYP3A4. Os inibidores potentes da CYP3A4 aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação da sinvastatina. O uso concomitante de medicamentos conhecidos por apresentarem um potente efeito inibitório sobre a CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona e medicamentos contendo cobicistate) é contraindicado (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

- **Genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

Outras interações medicamentosas
- **Outros fibratos:** o risco de miopatia é aumentado pela genfibrozila (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES) e outros fibratos (com exceção do fenofibrato); estes medicamentos hipolipemiantes podem causar miopatia quando administrados isoladamente. Quando a sinvastatina e o fenofibrato são administrados concomitantemente, não há nenhuma evidência de que o risco de miopatia supere a soma dos riscos individuais de cada agente (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Ácido fusídico:** o risco de miopatia/rabdomiólise pode aumentar com a administração concomitante de ácido fusídico (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

- **Amiodarona:** o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de amiodarona com sinvastatina (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Bloqueadores do canal de cálcio:** o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de verapamil, diltiazem ou anlodipino (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Lomitapida:** o risco de miopatia/rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante com lomitapida (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Inibidores moderados da CYP3A4:** os pacientes que tomam outros medicamentos conhecidos por apresentarem efeito inibitório moderado sobre a CYP3A4 concomitantemente com a sinvastatina, particularmente com doses mais altas de sinvastatina, podem ter um maior risco de miopatia (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Daptomicina**
Foram relatados casos de miopatia e/ou rabdomiólise com inibidores da HMG-CoA redutase (por exemplo, sinvastatina) coadministrado com daptomicina. Deve-se ter cuidado quando prescrever inibidores da HMG-CoA redutase com daptomicina, como qualquer outro agente pode causar miopatia e/ou rabdomiólise quando dado sozinho. Deve-se considerar temporariamente suspender a sinvastatina em pacientes em uso de daptomicina, a menos que os benefícios da administração concomitante superam o risco. Consulte as informações de prescrição da daptomicina para obter mais informações sobre essa possível interação com inibidores da HMG-CoA redutase (por exemplo, sinvastatina) e para mais orientações relacionadas ao monitoramento.

- **Inibidores da proteína transportadora OATP1B1:** a sinvastatina ácida é um substrato da proteína transportadora OATP1B1. A administração concomitante de medicamentos inibidores da proteína transportadora OATP1B1 pode levar ao aumento da concentração plasmática de sinvastatina ácida e ao aumento do risco de miopatia **(veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).**

Inibidores da proteína resistente ao câncer de mama (BCPR): a sinvastatina é um substrato do transportador de efluxo da BCPR. A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCPR (por exemplo, elbasvir e grazoprevir) pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas da sinvastatina e a um risco aumentado de miopatia. Quando a sinvastatina e um inibidor da BCPR forem coadministrados, um ajuste da dose de sinvastatina poderá ser necessário (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

- **Ácido nicotínico (niacina) (≥ 1 g/dia):** casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a sinvastatina coadministrada com doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Colchicina:** houve relatos de miopatia e rabdomiólise com a administração concomitante de colchicina e sinvastatina em pacientes com insuficiência renal. Aconselha-se o monitoramento de pacientes que tomam esta combinação.

- **Ticagrelor:** o uso concomitante de ticagrelor com sinvastatina aumentou a Cmáx da sinvastatina em 81% e a AUC em 56%, e a Cmáx da sinvastatina ácida em 64% e a AUC em 52%, com alguns aumentos individuais de 2 a 3 vezes. O uso concomitante de ticagrelor com doses de sinvastatina acima de 40 mg por dia pode causar reações adversas à sinvastatina e deve ser avaliado contra o benefício potencial. A sinvastatina não afetou as concentrações plasmáticas de ticagrelor. O uso concomitante de ticagrelor com doses de sinvastatina acima de 40 mg não é recomendado.

Outras interações
O suco de *grapefruit* contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos metabolizados por este sistema enzimático. O efeito do consumo típico (um copo de 250 mL diariamente) é mínimo (aumento de 13% nos níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase, conforme medido pela área sob a curva de concentração-tempo) e sem importância clínica. Entretanto, uma vez que quantidades muito grandes aumentam significativamente os níveis plasmáticos da atividade

inibitória da HMG-CoA redutase o suco de *grapefruit* deve ser evitado (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Derivados cumarínicos:** em dois estudos clínicos, um que envolveu voluntários normais e outro, pacientes hipercolesterolêmicos, a sinvastatina, na dose 20-40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito de anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina, expresso como INR (Razão Internacional Normalizada), aumentou em relação aos valores do período basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntários e pacientes, respectivamente. O tempo de protrombina dos pacientes que estejam tomando anticoagulantes cumarínicos deve ser determinado antes de se iniciar o tratamento com a sinvastatina e sempre que necessário durante a fase inicial do tratamento, para assegurar que não ocorra nenhuma alteração significativa. Uma vez estabilizado, o tempo de protrombina poderá ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarínicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificação da dose ou de descontinuação da sinvastatina. O tratamento com a sinvastatina não foi associado a sangramento ou alterações do tempo de protrombina em pacientes que não estavam utilizando anticoagulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
A sinvastatina de 10 mg: comprimido revestido na cor marrom avermelhada, oblongo, biconvexo e monossectado.
A sinvastatina de 40 mg: comprimido revestido na cor marrom avermelhada, oblongo e biconvexo.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A sinvastatina é administrada por via oral em dose única diária à noite. Ajustes de dose, se necessários, devem ser feitos em intervalos não inferiores a 4 semanas.

Prevenção de doença cardiovascular
A dose usual de sinvastatina é de 20-40 mg/dia, administrada em dose única, à noite, para os pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia). O tratamento pode ser iniciado simultaneamente à dieta e aos exercícios.

Hipercolesterolemia
O paciente deve iniciar dieta-padrão redutora de colesterol antes de receber sinvastatina, a qual deverá ser mantida durante o tratamento com sinvastatina.
A dose usual é de 10-20 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes que necessitem de redução mais acentuada do LDL-C (mais de 45%) podem iniciar o tratamento com a dose de 20-40 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada podem iniciar o tratamento com a dose de 10 mg de sinvastatina. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos conforme especificado acima.

Pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica
Com base nos resultados de um estudo clínico controlado, a posologia recomendada para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 40 mg/dia, à noite. Para esses pacientes, a sinvastatina deve ser adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aférese de LDL) ou deve ser utilizado quando tais tratamentos não estiverem disponíveis (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
Se sinvastatina for utilizado concomitantemente com lomitapida, a dose diária de sinvastatina não deve exceder 40 mg (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Terapia concomitante
A sinvastatina é eficaz isoladamente ou em combinação com os sequestrantes de ácidos biliares. Se a sinvastatina for utilizada concomitantemente com fibratos diferente de genfibrozila (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES) ou fenofibrato, a dose de sinvastatina não deve ser maior do que 10 mg/dia. Se sinvastatina for utilizada concomitantemente com amiodarona, verapamil, diltiazem ou medicamentos que contenham elbasvir ou grazoprevir a dose de sinvastatina não deve ser maior do que 20 mg/dia. Em pacientes tomando anlodipino concomitantemente com sinvastatina, a dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg/dia (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Posologia na insuficiência renal
Uma vez que a excreção renal de sinvastatina não é significativa, não devem ser necessárias modificações posológicas para pacientes com insuficiência renal moderada.
Para pacientes com insuficiência renal grave (depuração plasmática de creatinina < 30 mL/min), deve-se avaliar cuidadosamente o uso de doses maiores do que 10 mg/dia; se forem extremamente necessárias, deverão ser administradas com cautela (veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A sinvastatina é geralmente bem tolerada; a maioria das experiências adversas foi de natureza leve e transitória. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clínicos controlados por causa de reações adversas atribuíveis a sinvastatina.
As frequências dos seguintes eventos adversos, que foram relatados durante os estudos clínicos e/ou uso pós-comercialização, são categorizadas com base em uma avaliação de suas taxas de incidência nos amplos estudos clínicos, prolongados, controlados com placebo incluindo os estudos HPS e 4S com 20.536 e 4.444 pacientes, respectivamente (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Para o HPS, foram registrados apenas os eventos adversos graves bem como mialgia, aumento de transaminases séricas e CK. Para o 4S, foram registrados todos os eventos adversos listados abaixo. Se as taxas de incidência para sinvastatina fossem menores ou similares às do placebo nestes estudos, e houvesse eventos de relato espontâneo razoavelmente com relação causal similar, esses eventos adversos seriam categorizados como “raros”.

No estudo HPS (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA) envolvendo 20.536 pacientes tratados com 40 mg/dia de sinvastatina (n = 10.269) ou placebo (n = 10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre os pacientes tratados com sinvastatina e os pacientes que receberam placebo durante uma média de 5 anos de estudo. As frequências de descontinuação por eventos adversos foram comparáveis (4,8% em pacientes tratados com sinvastatina em comparação com 5,1% em pacientes que receberam placebo). A incidência de miopatia foi < 0,1% em pacientes tratados com sinvastatina 40 mg. Níveis elevados de transaminases (> 3X LSN confirmados por um novo teste) ocorreram em 0,21% (n = 21) dos pacientes tratados com sinvastatina em comparação com 0,09% (n = 9) dos pacientes que receberam placebo.
No estudo 4S (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA) envolvendo 4.444 pacientes que receberam 20-40 mg/dia de sinvastatina (n = 2.221) ou placebo (n = 2.223), os perfis de segurança e tolerabilidade foram comparáveis entre os grupos de tratamento durante a mediana de 5,4 anos do estudo.
As frequências de eventos adversos são classificadas de acordo com as seguintes categorias: Muito comum (> 1/10), Comum (> 1/100, < 1/10), Incomum (> 1/1000, < 1/100), Raro (> 1/10.000, < 1/1000), Muito Raro (< 1/10.000), Desconhecido (não puderam ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sangue e do sistema linfático:
Raro: anemia.

Distúrbios visuais:
Raro: visão borrada, visão imparcial;
Desconhecido: miastenia ocular.

Distúrbios do sistema nervoso:
Raro: cefaleia, parestesia, tontura, neuropatia periférica;
Muito raro: perda de memória;
Desconhecido: miastenia gravis.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:
Desconhecido: doença pulmonar intersticial.

Distúrbios gastrintestinais:
Raro: constipação, dor abdominal, flatulência, dispepsia, diarreia, náusea, vômito, pancreatite.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:
Raro: erupção cutânea, prurido, alopecia;
Muito raro: erupção liquenoide.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:
Raro: miopatia* (incluindo miosite), rabdomiólise com ou sem insuficiência renal (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), mialgia, cãibras musculares.
* Em um estudo clínico, a miopatia ocorreu comumente em pacientes tratados com a sinvastatina 80 mg/dia em comparação com pacientes tratados com 20 mg/dia (1,0 % versus 0,02 %, respectivamente).
Desconhecido: tendinopatia, algumas vezes complicada pela ruptura; miopatia necrotizante imunomediada (MNIM)**.
**Houve relatos muito raros de miopatia necrotizante imunomediada (MNIM), uma miopatia autoimune, durante ou após tratamento com algumas estatinas. A MNIM é clinicamente caracterizada por: fraqueza muscular proximal persistente e creatina quinase sérica elevada, que persistem mesmo com a descontinuação do tratamento com estatina; biópsia muscular mostrando miopatia necrotizante sem inflamação significativa; melhoria com agentes imunossupressores (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).
Muito raro: ruptura muscular.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama:
Desconhecido: disfunção erétil;
Muito raro: ginecomastia.

Distúrbios gerais e condições no local de administração:
Raro: astenia.

Distúrbios hepatobiliares:
Raro: hepatite/icterícia;
Muito raro: insuficiência hepática fatal e não fatal.

Distúrbios psiquiátricos:
Muito raro: insônia;
Desconhecido: depressão.

Uma síndrome aparente de hipersensibilidade tem sido relatada raramente, a qual incluiu algumas das características a seguir: anafilaxia, angioedema, síndrome semelhante a lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS) aumentada, artrite, artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, rubor, dispneia e mal-estar.

Investigações:
Raro: aumentos de transaminases séricas (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, γ-glutamil transpeptidase) **(veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Efeitos hepáticos)**, níveis elevados de fosfatase alcalina; aumento dos níveis séricos de CK **(veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).**
Desconhecido: foi reportado aumento dos níveis de HbA1c e glicose sérica de jejum com estatinas, incluindo sinvastatina.
Houve raros relatos pós-comercialização de disfunção cognitiva (por exemplo, perda de memória, esquecimento, amnésia, deterioração da memória, confusão) associados com o uso de estatinas incluindo sinvastatina. Os relatos geralmente não são graves e são reversíveis com a descontinuação da estatina, com tempos variáveis para o início dos sintomas (de 1 dia a anos) e resolução dos sintomas (mediana de 3 semanas).
Os seguintes eventos adversos adicionais foram relatados com algumas estatinas:
• distúrbios do sono, incluindo pesadelos;

• disfunção sexual;
• Diabetes *mellitus*: frequência depende da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia de jejum ≥ 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m^2, hipertrigliceridemia, histórico de hipertensão).

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

10. SUPERDOSE
Foram relatados poucos casos de superdose; a dose máxima ingerida foi de 3,6 g. Todos os pacientes recuperaram-se sem sequelas. Não há tratamento específico para a superdose; nesses casos, devem ser adotadas medidas sintomáticas e de suporte.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.0235.0487
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

Para as concentrações de 10 mg, 20 mg e 40 mg:
Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/10/2023.

bula-prof-028248-EMS-v1

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
01/04/2014	0244188/14-8	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos os itens (adequação à Bula Padrão)	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 20mg, 40mg e 80mg – embalagem comercial com 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos de 10mg – embalagem comercial com 10, 20 e 30 comprimidos e embalagem fracionável com 60 e 90 comprimidos.
27/11/2014	1068111/14-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Itens: 3. Quando não devo tomar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 20mg, 40mg e 80mg – embalagem comercial com 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos de 10mg – embalagem comercial com 10, 20 e 30 comprimidos e embalagem fracionável com 60 e 90 comprimidos.
15/09/2016	2288584/16-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Itens: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	Comprimidos revestidos: 10mg: 10, 20, 30, 60 (embalagem fracionável), 90 (embalagem fracionável), 450 (embalagem hospitalar) e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos 20mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450 (embalagem hospitalar) e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos 40mg e 80mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos

09/08/2017	1666637/17-2	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VP e VPS	Comprimidos revestidos: 10mg: 10, 20, 30, 60 (embalagem fracionável), 90 (embalagem fracionável), 450 (embalagem hospitalar) e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos 20mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450 (embalagem hospitalar) e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos 40mg e 80mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos
21/08/2018	0823068/18-4	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2015	1114933/15-7	(10150) – GENÉRICO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	23/07/2018	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimido revestido, embalagens contendo: sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 *embalagem fracionável **embalagem hospitalar
			30/03/2016	1436317/16-8	(10150) – GENÉRICO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	23/07/2018			
02/05/2019	0394681/19-9	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VP e VPS	Comprimido revestido, embalagens contendo: sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 *embalagem fracionável **embalagem hospitalar

22/11/2019	3224426/19-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido revestido, embalagens contendo: sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 *embalagem fracionável **embalagem hospitalar
30/06/2020	2095047/20-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	Comprimidos revestidos está disponível em quatro dosagens, em embalagens com: - sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** comprimidos revestidos - sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** comprimidos revestidos - sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestidos - sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestidos *embalagem fracionável **embalagem hospitalar

09/04/2021	1359610/21-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES DVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos está disponível em quatro dosagens, em embalagens com: - sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** comprimidos revestidos - sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** comprimidos revestidos - sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestidos - sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestidos *embalagem fracionável **embalagem hospitalar
27/09/2021	3818799/21-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Comprimido revestido de 10 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 20 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 40 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 80 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar

24/04/2023	0403462/23-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/121	N/A	N/A	N/A	N/A	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Comprimido revestido de 10 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 20 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 40 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 80 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
-	-	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/121	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido revestido de 10 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 20 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 40 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar

sinvastatina

EMS S/A

Comprimido revestido

20 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
sinvastatina
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999".

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 20 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 450** ou 500** comprimidos revestidos.
*Embalagem fracionável
**Embalagem hospitalar

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 20 mg contém:
sinvastatina ..... 20 mg
excipiente* q.s.p ..... com rev
*butil-hidroxitolueno, dióxido de silício, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, ácido ascórbico, ácido cítrico, copovidona, ácido esteárico, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, etilcelulose, hipromelose, macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Pacientes sob alto risco de doença coronariana ou com doença coronariana (DAC)
Em pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia), isto é, pacientes com diabetes, histórico de acidente vascular cerebral (AVC) ou de outra doença vascular cerebral, de doença vascular periférica ou com doença coronariana, a sinvastatina é indicada para:
• reduzir o risco de mortalidade total (por todas as causas) por meio da redução de mortes por doença coronariana;
• reduzir o risco dos eventos vasculares maiores (um composto de infarto do miocárdio não fatal, morte por doença coronariana, AVC ou procedimentos de revascularização);
• reduzir o risco dos eventos coronarianos maiores (um composto de infarto do miocárdio não fatal ou mortes por doença coronariana);
• reduzir o risco de acidente vascular cerebral;
• reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização do miocárdio (incluindo bypass ou angioplastia coronariana transluminal percutânea);
• reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização periférica e outros, não coronarianos;
• reduzir o risco de hospitalização por angina.
Em pacientes com diabetes, a sinvastatina reduz o risco de desenvolvimento de complicações periféricas macrovasculares (um composto de procedimentos de revascularização periférica, de amputações dos membros inferiores ou de úlceras das pernas).
Em pacientes hipercolesterolêmicos com doença coronariana, a sinvastatina retarda a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

Pacientes com hiperlipidemia
• A sinvastatina é indicada como adjuvante à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B (apo B) e triglicérides e para aumentar os níveis de HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica (tipo IIa de Fredrickson) ou hiperlipidemia combinada (mista) (tipo IIb de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz as razões LDL-colesterol/HDL-colesterol e colesterol total/HDL-colesterol;
• A sinvastatina também é indicada como adjuvante à dieta e outras medidas não dietéticas para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B em pacientes com hipercolesterolemia (HoFH) familiar homozigótica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S), o efeito do tratamento com a sinvastatina na mortalidade por todas as causas foi avaliado em 4.444 pacientes com doença coronariana (DAC) e colesterol total no período basal entre 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L) durante um período mediano de 5,4 anos. Nesse

estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, a sinvastatina reduziu em 30% o risco de morte; em 42% o risco de morte por DAC; e em 37% o risco de infarto do miocárdio não fatal comprovado no hospital. Além disso, a sinvastatina reduziu em 37% o risco de procedimentos para revascularização do miocárdio (bypass da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea). Em pacientes com diabetes *mellitus*, o risco de um evento coronariano importante foi reduzido em 55%. Além disso, a sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos vasculares cerebrais fatais e não fatais (AVC e ataques isquêmicos transitórios) em 28%.

No Estudo de Proteção do Coração (HPS - Heart Protection Study), os efeitos do tratamento com sinvastatina durante um período de acompanhamento de 5 anos, em média, foram avaliados em 20.536 pacientes com ou sem hiperlipidemia e alto risco de eventos coronarianos, em decorrência de diabetes, antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC) ou outra doença vascular cerebral, doença vascular periférica ou doença coronariana. No período basal, 33% apresentavam níveis de LDL inferiores a 116 mg/dL; 25%, entre 116 mg/dL e 135 mg/dL e 42%, superiores a 135 mg/dL.

Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, a sinvastatina 40 mg/dia comparado ao placebo reduziu o risco de mortalidade por todas as causas em 13%, em consequência da redução de mortes por doença coronariana (18%). A sinvastatina também diminuiu o risco de eventos coronarianos maiores (um desfecho composto de IM não fatal ou mortes de origem coronariana) em 27%. A sinvastatina reduziu a necessidade de procedimentos de revascularização coronariana (incluindo bypass ou angioplastia coronariana transluminal percutânea) e procedimentos de revascularização periférica e outros procedimentos de revascularização não coronarianos, em 30% e 16%, respectivamente. A sinvastatina reduziu o risco de AVC em 25%. Além disso, a sinvastatina reduziu o risco de hospitalização por angina em 17%. Os riscos de eventos coronarianos e vasculares maiores (um desfecho composto que incluiu os eventos coronarianos relevantes, AVC ou procedimentos de revascularização) foram reduzidos em cerca de 25% em pacientes com ou sem doença coronariana, incluindo pacientes com diabetes e pacientes com doença periférica ou vascular cerebral. Além disso, no subgrupo de pacientes com diabetes, a sinvastatina reduziu o risco do desenvolvimento de complicações macrovasculares, incluindo procedimentos de revascularização periférica (cirurgia ou angioplastia), amputação de membros inferiores ou úlceras nas pernas em 21%. As reduções de risco produzidas por sinvastatina nos eventos maiores, vasculares e coronarianos, foram evidentes e consistentes independentemente da idade e do sexo do paciente, dos níveis de LDL-C, HDL-C, TG, apolipoproteína A-I ou apolipoproteína B no período basal, da presença ou ausência de hipertensão, dos níveis de creatinina até o limite para inclusão de 2,3 mg/dL, da presença ou ausência de medicações cardiovasculares (aspirina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA] ou bloqueadores dos canais de cálcio) no período basal, de tabagismo, de ingestão de álcool ou de obesidade. Ao final de 5 anos, 32% dos pacientes no grupo placebo estavam tomando uma estatina (fora do protocolo do estudo); portanto, as reduções de risco observadas subestimam o real efeito da sinvastatina.

Em estudo clínico multicêntrico, controlado com placebo, que utilizou angiografia coronariana quantitativa e envolveu 404 pacientes, a sinvastatina retardou a progressão da aterosclerose coronariana e reduziu o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais, ao passo que as lesões ateroscleróticas coronarianas pioraram de forma constante ao longo de um período de 4 anos em pacientes que receberam tratamento-padrão.

Referências bibliográficas:

• Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383-1389.

• Heart Protection Study (HPS) Heart Protection Study Collaborative Group (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. Lancet. 2002;360(9326):7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.

• Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). Lancet. 1994;344(8923):633-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A sinvastatina é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação de *Aspergillus terreus*.

Após a ingestão, a sinvastatina, uma lactona inativa, é hidrolisada a β-hidroxiácido correspondente. Esse é o principal metabólito e é um inibidor da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG- CoA) redutase, uma enzima que catalisa um passo precoce e limitante da taxa de biossíntese do colesterol. Estudos clínicos mostram que a sinvastatina é altamente eficaz para reduzir as concentrações plasmáticas do colesterol total, do LDL-colesterol, dos triglicérides e do VLDL-colesterol e para aumentar o HDL-colesterol nas formas familiar heterozigótica e não familiar de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado for preocupante e a dieta apenas for insuficiente. Observam-se respostas acentuadas em duas semanas e respostas terapêuticas máximas ocorrem em 4 a 6 semanas. A resposta mantém-se com a continuidade

do tratamento. Quando o tratamento com a sinvastatina é interrompido, os níveis de colesterol e lípides voltam aos níveis anteriores ao tratamento.
A forma ativa da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude de essa conversão ser um passo inicial da biossíntese do colesterol, não se espera que o tratamento com a sinvastatina provoque acúmulo de esteróis potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é também rapidamente metabolizada de volta a acetil-CoA, a qual participa de muitos processos de biossíntese no organismo.

Farmacocinética
Absorção: demonstrou-se que a biodisponibilidade do beta-hidroxiácido para a circulação sistêmica após uma dose oral de sinvastatina foi menor do que 5% da dose, o que é compatível com a ampla extração hepática de primeira passagem. Os principais metabólitos da sinvastatina presentes no plasma humano são o β-hidroxiácido e quatro metabólitos ativos adicionais.
Em jejum, o perfil plasmático dos inibidores total e ativo não foi afetado quando a sinvastatina foi administrada imediatamente antes de uma refeição-teste.

Distribuição: a sinvastatina e o beta-hidroxiácido ligam-se às proteínas plasmáticas humanas (95%). A farmacocinética de doses única e múltipla de sinvastatina não mostrou acúmulo do medicamento após a administração múltipla. Em todos os estudos de farmacocinética acima, a concentração plasmática máxima dos inibidores ocorreu 1,3 a 2,4 horas após a dose.

Metabolismo: a sinvastatina é uma lactona inativa que é rapidamente hidrolisada in vivo para o β-hidroxiácido correspondente, um potente inibidor da HMG-CoA redutase. A hidrólise ocorre principalmente no fígado; a velocidade de hidrólise no plasma humano é muito lenta.
A sinvastatina é bem absorvida em humanos e passa por ampla extração hepática de primeira passagem. A extração no fígado depende do fluxo sanguíneo hepático. O fígado é o principal local de ação, com excreção posterior dos equivalentes do fármaco na bile. Consequentemente, a disponibilidade do fármaco ativo na circulação sistêmica é baixa. Após uma injeção intravenosa do metabólito beta-hidroxiácido, sua meia-vida média é de 1,9 hora.

Eliminação: após uma dose oral de sinvastatina radioativa em humanos, 13% da radioatividade foi excretada na urina e 60% nas fezes em 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes do fármaco absorvido excretados na bile, assim como o fármaco não absorvido. Após uma injeção intravenosa do metabólito β-hidroxiácido, apenas 0,3% da dose IV, em média, foi excretada na urina como inibidores.

4. CONTRAINDICAÇÕES
• Hipersensibilidade a qualquer componente do produto;
• Doença hepática ativa ou aumentos persistentes e inexplicados das transaminases séricas;
• Gravidez e lactação (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez e Lactação);
• Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona e medicamentos contendo cobicistate) (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);
• Administração concomitante de genfibrozila, ciclosporina ou danazol (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS*)*.
• Em pacientes com HoFH, a administração concomitante da lomitapida com doses > 40 mg de sinvastatina (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS*)*.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou amamentando.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Miopatia/Rabdomiólise: a sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente causa miopatia que se manifesta como dor, dolorimento ou fraqueza musculares e creatinina quinase (CK) acima de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN). Algumas vezes, a miopatia apresenta-se como rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária a mioglobinúria e, raramente, pode ser fatal. O risco de miopatia é aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma (isto é, níveis plasmáticos elevados de sinvastatina e de sinvastatina ácida no plasma), que pode ser devido, em parte às interações medicamentosas que interferem com o metabolismo da sinvastatina e/ou com as vias

transportadoras (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Os fatores predisponentes para miopatia incluem idade avançada (≥ 65 anos), sexo feminino, hipotireoidismo não controlado e insuficiência renal.

A exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, o risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose. Em um banco de dados de estudos clínicos no qual 41.413 pacientes foram tratados com a sinvastatina, 24.747 (aproximadamente 60%) dos quais foram admitidos nos estudos com um acompanhamento mediano de pelo menos 4 anos, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,03%, 0,08% e 0,61% com 20, 40 e 80 mg/dia, respectivamente. Nesses estudos, os pacientes foram cuidadosamente monitorados e alguns medicamentos com interação foram excluídos.
Aproximadamente metade destes casos de miopatia ocorreu durante o primeiro ano de tratamento. A incidência de miopatia durante cada ano subsequente de tratamento foi de aproximadamente 0,1%.

Todos os pacientes que iniciam tratamento com sinvastatina, ou cuja dose de sinvastatina está sendo aumentada, devem ser alertados sobre o risco de miopatia e orientados a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. A terapia com sinvastatina deve ser descontinuada imediatamente se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia. A presença destes sintomas, bem como nível de CK > 10 vezes o limite normal superior, indica miopatia. Na maioria dos casos, quando os pacientes descontinuaram imediatamente o tratamento, os sintomas musculares e os aumentos de CK desapareceram (veja o item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Pode-se considerar determinações periódicas de CK para pacientes que iniciam terapia com sinvastatina ou cuja dose esteja sendo aumentada. Não há nenhuma garantia de que esse monitoramento irá prevenir a miopatia.
Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com sinvastatina tinham históricos médicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente em consequência de diabetes *mellitus* prolongado. Tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. A terapia com sinvastatina deve ser temporariamente interrompida alguns dias antes de cirurgia eletiva de grande porte e quando qualquer condição cirúrgica ou médica importante sobrevenha.
Em um estudo clínico no qual pacientes com alto risco de doença cardiovascular foram tratados com sinvastatina 40 mg/dia (acompanhamento médio de 3,9 anos), a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,05% em pacientes não chineses (n = 7.367) em comparação com 0,24% em pacientes chineses (n = 5.468). Embora a única população asiática avaliada neste estudo clínico tenha sido a de chineses, deve-se ter cautela ao prescrever sinvastatina a pacientes asiáticos e a menor dose necessária deve ser utilizada.
Em alguns casos, foram relatados que as estatinas podem induzir ou agravam a miastenia gravis pré-existente ou a miastenia ocular (veja o item 9. Reações adversas). A sinvastatina deve ser descontinuado em caso de agravamento dos sintomas. Foram relatadas recorrências quando a mesma estatina ou uma estatina diferente foi (re)administrada.

Interações medicamentosas
• O risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pelo uso concomitante de sinvastatina com:

Medicamentos contraindicados
- **Inibidores potentes da CYP3A4:** uso concomitante de medicamentos conhecidos por apresentar um potente efeito inibitório sobre CYP3A4 em doses terapêuticas (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona ou medicamentos contendo cobicistate) é contraindicada. Se o tratamento de curto prazo com inibidor potente de CYP3A4 estiver indisponível, a terapia com sinvastatina deve ser interrompida durante o tratamento (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

- **Genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** o uso concomitante desses medicamentos com sinvastatina é contraindicado (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

Outros medicamentos:
- **Ácido fusídico:** pacientes tratados com ácido fusídico concomitantemente com sinvastatina podem apresentar risco aumentado de miopatia/rabdomiólise (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética). A coadministração com ácido fusídico não é recomendada. Em pacientes em que o uso de ácido fusídico sistêmico é considerado essencial, a sinvastatina deve ser descontinuada durante todo o tratamento com ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, onde o uso sistêmico prolongado do ácido fusídico é necessário, por exemplo, para o tratamento de infecções graves, a necessidade da coadministração de sinvastatina e ácido fusídico deve ser considerada caso a caso e sob rigorosa supervisão médica.

- **Outros fibratos: a dose de sinvastatina não deve ser maior que 10 mg/dia em pacientes tratados concomitante com outros fibratos além da genfibrozila (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES) ou**

Fenofibrato. Quando sinvastatina e fenofibrato são administrados concomitantemente, não há nenhuma evidência de que o risco de miopatia exceda a soma dos riscos individuais de cada agente. Deve-se ter cautela ao prescrever fenofibrato com sinvastatina, uma vez que qualquer um dos agentes pode causar miopatia quando administrados isoladamente. A adição de fibratos à sinvastatina normalmente proporciona pouca redução adicional de LDL-C, porém podem ser obtidas reduções adicionais de TG e aumentos adicionais de HDL-C. As combinações de fibratos com sinvastatina têm sido utilizadas sem ocorrência de miopatia em estudos clínicos de pequeno porte, de curta duração e com monitoramento rigoroso (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- **Amiodarona: A dose de sinvastatina não deve ser maior que 20 mg diários em pacientes recebendo tratamento concomitantemente com amiodarona** (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- **Bloqueadores do canal de cálcio**

- **Verapamil ou diltiazem: A dose de sinvastatina não deve ser maior que 20 mg diários em pacientes recebendo tratamento concomitantemente com verapamil ou diltiazem** (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- **Anlodipino: A dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg diários em pacientes recebendo concomitantemente anlodipino** (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- **Lomitapida**: a dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg diários em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH) que recebam concomitantemente lomitapida (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas).

- **Daptomicina:** deve ser considerado suspender temporariamente a sinvastatina em pacientes que administram daptomicina, a menos que os benefícios de administração concomitante superam o risco.

- **Inibidores moderados do CYP3A4:** os pacientes que tomam outros medicamentos identificados em bula como medicamentos com efeito inibitório moderado sobre o CYP3A4 concomitantemente com sinvastatina, particularmente com doses mais altas de sinvastatina, podem ter maior risco de miopatia. Quando for coadministrado sinvastatina com um inibidor moderado de CYP3A4, um ajuste da dose de sinvastatina pode ser necessário (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas).

- **Inibidores da proteína resistente ao câncer de mama (BCPR)**: a administração concomitante de medicamentos inibidores da BCPR (por exemplo, elbasvir e grazoprevir) pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas da sinvastatina e um risco aumentado de miopatia; portanto, um ajuste da dose de sinvastatina pode ser necessário. A coadministração de elbasvir e grazoprevir com sinvastatina não foi estudada; no entanto, a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg por dia em pacientes que tomam, concomitantemente, medicamentos contendo elbasvir ou grazoprevir (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas).

- **Ácido nicotínico (niacina) (≥ 1 g/dia):** casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a sinvastatina coadministrada com doses modificadoras de lípides (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Em um estudo clínico (acompanhamento médio de 3,9 anos) envolvendo pacientes com alto risco de doença cardiovascular e com níveis de LDL-C bem controlados com sinvastatina 40 mg/dia com ou sem ezetimiba 10 mg, não houve benefício incremental sobre os desfechos cardiovasculares com a adição de doses modificadoras de lípides (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Portanto, o benefício do uso combinado de sinvastatina com ácido nicotínico deve ser cuidadosamente ponderado contra os riscos potenciais da combinação. Além disso, neste estudo, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,24% para pacientes chineses que receberam sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg em comparação com 1,24% para pacientes chineses que receberam sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg coadministradas com ácido nicotínico de liberação prolongada/laropipranto 2g/40 mg. Embora a única população asiática avaliada neste estudo clínico tenha sido a de chineses, como a incidência de miopatia é maior em pacientes chineses do que em pacientes não chineses, a coadministração de sinvastatina com doses modificadoras de lípides (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico não é recomendada para pacientes asiáticos (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas).

Efeitos hepáticos: em estudos clínicos, ocorreram aumentos persistentes (acima de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas em poucos pacientes adultos que receberam sinvastatina. Quando o medicamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminases caíram lentamente para os níveis anteriores ao tratamento. Os aumentos não foram associados à icterícia ou a outros sintomas ou sinais clínicos. Não houve evidência de hipersensibilidade. Alguns desses pacientes apresentavam testes de função hepática alterados antes do tratamento com a sinvastatina e/ou consumiam quantidades consideráveis de álcool.
No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S) (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA), o número de pacientes com transaminases elevadas (acima de três vezes o limite superior da normalidade) mais de uma vez durante o estudo, não foi significativamente diferente entre os grupos sinvastatina e placebo (14 [0,7%] vs. 12 [0,6%]). A frequência dos aumentos isolados de TGP (ALT) para três vezes o limite superior da normalidade foi significativamente mais alta no grupo da sinvastatina no primeiro ano do estudo (20 vs. 8, p = 0,023), mas não posteriormente. O aumento de transaminases resultou em descontinuação do tratamento para oito pacientes do grupo da sinvastatina (n = 2.221) e para cinco do grupo placebo (n = 2.223). Dos 1.986 pacientes no 4S tratados com a **s**invastatina cujos testes de função hepática eram normais no período basal, somente oito (0,4%) apresentaram aumentos consecutivos > 3 vezes o limite superior da normalidade de enzimas hepáticas e/ou foram descontinuados por aumento de transaminases durante os 5,4 anos (acompanhamento médio) do estudo. A dose inicial de sinvastatina para todos os pacientes do estudo foi de 20 mg; 37% foram titulados para 40 mg.
Em dois estudos clínicos controlados, que envolveram 1.105 pacientes, a incidência - aos 6 meses - de aumentos persistentes de transaminases considerados relacionados ao medicamento foi de 0,7% e 1,8%, com as doses de 40 mg e 80 mg, respectivamente.
No estudo HPS (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA), no qual 20.536 pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg/dia de sinvastatina ou placebo, a incidência de transaminases elevadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmada em exames repetidos) foi de 0,21% (n = 21) para os pacientes que receberam sinvastatina e de 0,09% (n = 9) no grupo placebo.
Recomenda-se solicitar testes de função hepática antes de iniciar o tratamento e posteriormente, quando clinicamente indicado. Deve-se dar especial atenção aos pacientes que apresentarem aumento de transaminases séricas e, nesses pacientes, as avaliações laboratoriais devem ser imediatamente repetidas e, a seguir, realizadas com maior frequência. Deve-se descontinuar o medicamento se os níveis de transaminases mostrarem evidência de progressão, particularmente se aumentarem acima de três vezes o limite superior da normalidade e persistirem nesse patamar. Note que a ALT pode emanar do músculo, portanto, a elevação da ALT com CK pode indicar miopatia (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).
Existem raros relatos pós-comercialização de insuficiência hepática fatal e não-fatal em pacientes que tomam estatinas, incluindo sinvastatina. Se ocorrer lesão hepática grave com sintomas clínicos e/ou hiperbilirrubinemia ou icterícia durante o tratamento com sinvastatina, deve-se interromper imediatamente o tratamento. Se uma etiologia alternativa não for encontrada, não reinicie o tratamento com sinvastatina.
Deve-se utilizar o medicamento com cuidado em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentem histórico de doença hepática. Hepatopatias ativas ou aumentos inexplicados de transaminases constituem contraindicações para o uso da sinvastatina.
A exemplo do que ocorre com outros agentes hipolipemiantes, foram relatados aumentos moderados (abaixo de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas após o tratamento com a sinvastatina. Essas alterações ocorreram logo após o início do tratamento, foram geralmente transitórias, assintomáticas e não exigiram interrupção do tratamento.

Avaliações oftalmológicas: é esperado que, com o passar do tempo, ocorra aumento da prevalência de opacidade do cristalino como resultado do envelhecimento, mesmo na ausência de qualquer tratamento medicamentoso. Dados atuais de estudos clínicos a longo prazo não indicam efeito adverso da sinvastatina no cristalino humano.

Gravidez e Lactação: categoria de Risco X.
Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez. A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram conduzidos estudos clínicos controlados em mulheres grávidas. Há raros relatos de anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que receberam inibidores de HMG-CoA redutase durante a gravidez. Entretanto, em uma análise de aproximadamente 200 gestações acompanhadas prospectivamente de mulheres expostas a sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado no primeiro trimestre de gravidez, a incidência de anomalias congênitas foi comparável à observada na população geral. Esse número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento de anomalias congênitas 2,5 vezes ou maior do que a incidência conhecida.
Embora não haja evidência de que a incidência de anomalias congênitas nos descendentes de pacientes expostos a sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado seja diferente da observada

na população geral, o tratamento da mãe com sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, um precursor da biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação dos agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto sobre o risco a longo prazo associado à hipercolesterolemia primária. Por essas razões, sinvastatina não deve ser usada por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar grávidas. O tratamento com sinvastatina deve ser interrompido durante toda a gestação ou até que se comprove que a paciente não está grávida (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES).
Não se sabe se a sinvastatina ou os seus metabólitos são excretados no leite materno. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno e podem causar reações adversas graves, **mulheres que estejam recebendo sinvastatina não devem amamentar** (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Idosos: a eficácia da sinvastatina avaliada pela redução do colesterol total e do LDL-colesterol, em pacientes com mais de 65 anos de idade em estudos clínicos controlados, foi semelhante à observada na população geral e não houve aumento evidente na frequência global de achados adversos clínicos ou laboratoriais.

Crianças: a segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas. Até o momento, sinvastatina não é recomendada para uso pediátrico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Múltiplos mecanismos podem contribuir para potenciais interações com inibidores da HMG-CoA redutase. Fármacos ou fitoterápicos que inibem certas vias enzimáticas (por exemplo CYP3A4) e/ou transportadoras (por exemplo OATP1B) que podem aumentar as concentrações plasmáticas de sinvastatina ácida e podem induzir a um risco aumentado de miopatia/rabdomiólise.

Consulte as informações prescritas para todos os fármacos utilizados concomitantemente para obter mais informações sobre suas potenciais interações com sinvastatina e/ou potenciais alterações enzimáticas ou de transportadores e possíveis ajustes da dose e dos regimes.

Medicamentos contraindicados
O uso concomitante dos seguintes medicamentos é contraindicado:

- **Inibidores potentes de CYP3A4**: a sinvastatina é metabolizada pela isoenzima do citocromo 3A4, mas não apresenta atividade inibitória do CYP3A4, portanto não se espera que afete as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados pela CYP3A4. Os inibidores potentes da CYP3A4 aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação da sinvastatina. O uso concomitante de medicamentos conhecidos por apresentarem um potente efeito inibitório sobre a CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona e medicamentos contendo cobicistate) é contraindicado (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

- **Genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

Outras interações medicamentosas
- **Outros fibratos:** o risco de miopatia é aumentado pela genfibrozila (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES) e outros fibratos (com exceção do fenofibrato); estes medicamentos hipolipemiantes podem causar miopatia quando administrados isoladamente. Quando a sinvastatina e o fenofibrato são administrados concomitantemente, não há nenhuma evidência de que o risco de miopatia supere a soma dos riscos individuais de cada agente (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Ácido fusídico:** o risco de miopatia/rabdomiólise pode aumentar com a administração concomitante de ácido fusídico (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

- **Amiodarona:** o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de amiodarona com sinvastatina (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Bloqueadores do canal de cálcio:** o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de verapamil, diltiazem ou anlodipino (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Lomitapida:** o risco de miopatia/rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante com lomitapida (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Inibidores moderados da CYP3A4:** os pacientes que tomam outros medicamentos conhecidos por apresentarem efeito inibitório moderado sobre a CYP3A4 concomitantemente com a sinvastatina, particularmente com doses mais altas de sinvastatina, podem ter um maior risco de miopatia (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- Daptomicina
Foram relatados casos de miopatia e/ou rabdomiólise com inibidores da HMG-CoA redutase (por exemplo, sinvastatina) coadministrado com daptomicina. Deve-se ter cuidado quando prescrever inibidores da HMG-CoA redutase com daptomicina, como qualquer outro agente pode causar miopatia e/ou rabdomiólise quando dado sozinho. Deve-se considerar temporariamente suspender a sinvastatina em pacientes em uso de daptomicina, a menos que os benefícios da administração concomitante superam o risco. Consulte as informações de prescrição da daptomicina para obter mais informações sobre essa possível interação com inibidores da HMG-CoA redutase (por exemplo, sinvastatina) e para mais orientações relacionadasao monitoramento.

- **Inibidores da proteína transportadora OATP1B1:** a sinvastatina ácida é um substrato da proteína transportadora OATP1B1. A administração concomitante de medicamentos inibidores da proteína transportadora OATP1B1 pode levar ao aumento da concentração plasmática de sinvastatina ácida e ao aumento do risco de miopatia (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Inibidores da proteína resistente ao câncer de mama (BCPR): a sinvastatina é um substrato do transportador de efluxo da BCPR. A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCPR (por exemplo, elbasvir e grazoprevir) pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas da sinvastatina e a um risco aumentado de miopatia. Quando a sinvastatina e um inibidor da BCPR forem coadministrados, um ajuste da dose de sinvastatina poderá ser necessário (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

- **Ácido nicotínico (niacina) (≥ 1 g/dia):** casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a sinvastatina coadministrada com doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Colchicina:** houve relatos de miopatia e rabdomiólise com a administração concomitante de colchicina e sinvastatina em pacientes com insuficiência renal. Aconselha-se o monitoramento de pacientes que tomam esta combinação.

- **Ticagrelor:** o uso concomitante de ticagrelor com sinvastatina aumentou a Cmáx da sinvastatina em 81% e a AUC em 56%, e a Cmáx da sinvastatina ácida em 64% e a AUC em 52%, com alguns aumentos individuais de 2 a 3 vezes. O uso concomitante de ticagrelor com doses de sinvastatina acima de 40 mg por dia pode causar reações adversas à sinvastatina e deve ser avaliado contra o benefício potencial. A sinvastatina não afetou as concentrações plasmáticas de ticagrelor. O uso concomitante de ticagrelor com doses de sinvastatina acima de 40 mg não é recomendado.

Outras interações
O suco de grapefruit contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos metabolizados por este sistema enzimático. O efeito do consumo típico (um copo de 250 mL diariamente) é mínimo (aumento de 13% nos níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase, conforme medido pela área sob a curva de concentração-tempo) e sem importância clínica. Entretanto, uma vez que quantidades muito grandes aumentam significativamente os níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase o suco de grapefruit deve ser evitado (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Derivados cumarínicos:** em dois estudos clínicos, um que envolveu voluntários normais e outro, pacientes hipercolesterolêmicos, a sinvastatina, na dose 20-40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito de anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina, expresso como INR (Razão Internacional Normalizada), aumentou em relação aos valores do período basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntários e pacientes, respectivamente. O tempo de protrombina dos pacientes que estejam tomando anticoagulantes cumarínicos deve ser determinado antes de se iniciar o tratamento com a sinvastatina e sempre que necessário durante a fase inicial do tratamento, para assegurar que não ocorra nenhuma alteração significativa. Uma vez estabilizado, o tempo de protrombina poderá ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarínicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificação da dose ou de descontinuação da sinvastatina. O tratamento com a sinvastatina não foi associado a sangramento ou alterações do tempo de protrombina em pacientes que não estavam utilizando anticoagulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
A sinvastatina de 20 mg: comprimido revestido na cor marrom avermelhada, oblongo e biconvexo.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A sinvastatina é administrada por via oral em dose única diária à noite. Ajustes de dose, se necessários, devem ser feitos em intervalos não inferiores a 4 semanas.

Prevenção de doença cardiovascular
A dose usual de sinvastatina é de 20-40 mg/dia, administrada em dose única, à noite, para os pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia). O tratamento pode ser iniciado simultaneamente à dieta e aos exercícios.

Hipercolesterolemia
O paciente deve iniciar dieta-padrão redutora de colesterol antes de receber sinvastatina, a qual deverá ser mantida durante o tratamento com sinvastatina.
A dose usual é de 10-20 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes que necessitem de redução mais acentuada do LDL-C (mais de 45%) podem iniciar o tratamento com a dose de 20-40 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada podem iniciar o tratamento com a dose de 10 mg de sinvastatina. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos conforme especificado acima.

Pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica
Com base nos resultados de um estudo clínico controlado, a posologia recomendada para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 40 mg/dia, à noite. Para esses pacientes, a sinvastatina deve ser adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aférese de LDL) ou deve ser utilizado quando tais tratamentos não estiverem disponíveis (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
Se sinvastatina for utilizado concomitantemente com lomitapida, a dose diária de sinvastatina não deve exceder 40 mg (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Terapia concomitante
A sinvastatina é eficaz isoladamente ou em combinação com os sequestrantes de ácidos biliares.
Se a sinvastatina for utilizada concomitantemente com fibratos diferente de genfibrozila (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES) ou fenofibrato, a dose de sinvastatina não deve ser maior do que 10 mg/dia. Se sinvastatina for utilizada concomitantemente com amiodarona, verapamil, diltiazem ou medicamentos que

contenham elbasvir ou grazoprevir a dose de sinvastatina não deve ser maior do que 20 mg/dia. Em pacientes tomando anlodipino concomitantemente com sinvastatina, a dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg/dia (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Posologia na insuficiência renal
Uma vez que a excreção renal de sinvastatina não é significativa, não devem ser necessárias modificações posológicas para pacientes com insuficiência renal moderada.
Para pacientes com insuficiência renal grave (depuração plasmática de creatinina < 30 mL/min), deve-se avaliar cuidadosamente o uso de doses maiores do que 10 mg/dia; se forem extremamente necessárias, deverão ser administradas com cautela (veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A sinvastatina é geralmente bem tolerada; a maioria das experiências adversas foi de natureza leve e transitória. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clínicos controlados por causa de reações adversas atribuíveis a sinvastatina.
As frequências dos seguintes eventos adversos, que foram relatados durante os estudos clínicos e/ou uso pós-comercialização, são categorizadas com base em uma avaliação de suas taxas de incidência nos amplos estudos clínicos, prolongados, controlados com placebo incluindo os estudos HPS e 4S com 20.536 e 4.444 pacientes, respectivamente (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Para o HPS, foram registrados apenas os eventos adversos graves bem como mialgia, aumento de transaminases séricas e CK. Para o 4S, foram registrados todos os eventos adversos listados abaixo. Se as taxas de incidência para sinvastatina fossem menores ou similares às do placebo nestes estudos, e houvesse eventos de relato espontâneo razoavelmente com relação causal similar, esses eventos adversos seriam categorizados como “raros”.
No estudo HPS (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA) envolvendo 20.536 pacientes tratados com 40 mg/dia de sinvastatina (n = 10.269) ou placebo (n = 10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre os pacientes tratados com sinvastatina e os pacientes que receberam placebo durante uma média de 5 anos de estudo. As frequências de descontinuação por eventos adversos foram comparáveis (4,8% em pacientes tratados com sinvastatina em comparação com 5,1% em pacientes que receberam placebo). A incidência de miopatia foi < 0,1% em pacientes tratados com sinvastatina 40 mg. Níveis elevados de transaminases (> 3X LSN confirmados por um novo teste) ocorreram em 0,21% (n = 21) dos pacientes tratados com sinvastatina em comparação com 0,09% (n = 9) dos pacientes que receberam placebo.
No estudo 4S (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA) envolvendo 4.444 pacientes que receberam 20-40 mg/dia de sinvastatina (n = 2.221) ou placebo (n = 2.223), os perfis de segurança e tolerabilidade foram comparáveis entre os grupos de tratamento durante a mediana de 5,4 anos do estudo.
As frequências de eventos adversos são classificadas de acordo com as seguintes categorias: Muito comum (> 1/10), Comum (> 1/100, < 1/10), Incomum (> 1/1000, < 1/100), Raro (> 1/10.000, < 1/1000), Muito Raro (< 1/10.000), Desconhecido (não puderam ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sangue e do sistema linfático:
Raro: anemia.

Distúrbios visuais:
Raro: visão borrada, visão imparcial;
Desconhecido: miastenia ocular.

Distúrbios do sistema nervoso:
Raro: cefaleia, parestesia, tontura, neuropatia periférica;
Muito raro: perda de memória;
Desconhecido: miastenia gravis.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:
Desconhecido: doença pulmonar intersticial.

Distúrbios gastrintestinais:
Raro: constipação, dor abdominal, flatulência, dispepsia, diarreia, náusea, vômito, pancreatite.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:
Raro: erupção cutânea, prurido, alopecia;

Muito raro: erupção liquenoide.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:
Raro: miopatia* (incluindo miosite), rabdomiólise com ou sem insuficiência renal (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), mialgia, cãibras musculares.
* Em um estudo clínico, a miopatia ocorreu comumente em pacientes tratados com a sinvastatina 80 mg/dia em comparação com pacientes tratados com 20 mg/dia (1,0 % versus 0,02 %, respectivamente).

Desconhecido: tendinopatia, algumas vezes complicada pela ruptura; miopatia necrotizante imunomediada (MNIM)**.

**Houve relatos muito raros de miopatia necrotizante imunomediada (MNIM), uma miopatia autoimune, durante ou após tratamento com algumas estatinas. A MNIM é clinicamente caracterizada por: fraqueza muscular proximal persistente e creatina quinase sérica elevada, que persistem mesmo com a descontinuação do tratamento com estatina; biópsia muscular mostrando miopatia necrotizante sem inflamação significativa; melhoria com agentes imunossupressores (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Muito raro: ruptura muscular.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama:
Desconhecido: disfunção erétil;
Muito raro: ginecomastia.

Distúrbios gerais e condições no local de administração:
Raro: astenia.

Distúrbios hepatobiliares:
Raro: hepatite/icterícia;
Muito raro: insuficiência hepática fatal e não fatal.

Distúrbios psiquiátricos:
Muito raro: insônia;
Desconhecido: depressão.

Uma síndrome aparente de hipersensibilidade tem sido relatada raramente, a qual incluiu algumas das características a seguir: anafilaxia, angioedema, síndrome semelhante a lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS) aumentada, artrite, artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, rubor, dispneia e mal-estar.

Investigações:
Raro: aumentos de transaminases séricas (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, γ-glutamil transpeptidase) (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Efeitos hepáticos), níveis elevados de fosfatase alcalina; aumento dos níveis séricos de CK (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Desconhecido: foi reportado aumento dos níveis de HbA1c e glicose sérica de jejum com estatinas, incluindo sinvastatina.

Houve raros relatos pós-comercialização de disfunção cognitiva (por exemplo, perda de memória, esquecimento, amnésia, deterioração da memória, confusão) associados com o uso de estatinas incluindo sinvastatina. Os relatos geralmente não são graves e são reversíveis com a descontinuação da estatina, com tempos variáveis para o início dos sintomas (de 1 dia a anos) e resolução dos sintomas (mediana de 3 semanas).
Os seguintes eventos adversos adicionais foram relatados com algumas estatinas:
• distúrbios do sono, incluindo pesadelos;
• disfunção sexual;
• Diabetes *mellitus*: frequência depende da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia de jejum ≥ 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m^2, hipertrigliceridemia, histórico de hipertensão).

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

10. SUPERDOSE
Foram relatados poucos casos de superdose; a dose máxima ingerida foi de 3,6 g. Todos os pacientes recuperaram-se sem sequelas. Não há tratamento específico para a superdose; nesses casos, devem ser adotadas medidas sintomáticas e de suporte.

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

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.0235.0487
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

Para as concentrações de 10 mg, 20 mg e 40 mg:
Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/10/2023.

bula-prof-028248-EMS-v1

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
01/04/2014	0244188/14-8	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos os itens (adequação à Bula Padrão)	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 20mg, 40mg e 80mg – embalagem comercial com 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos de 10mg – embalagem comercial com 10, 20 e 30 comprimidos e embalagem fracionável com 60 e 90 comprimidos.
27/11/2014	1068111/14-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Itens: 3. Quando não devo tomar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 20mg, 40mg e 80mg – embalagem comercial com 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos de 10mg – embalagem comercial com 10, 20 e 30 comprimidos e embalagem fracionável com 60 e 90 comprimidos.
15/09/2016	2288584/16-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Itens: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	Comprimidos revestidos: 10mg: 10, 20, 30, 60 (embalagem fracionável), 90 (embalagem fracionável), 450 (embalagem hospitalar) e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos 20mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450 (embalagem hospitalar) e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos 40mg e 80mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos

09/08/2017	1666637/17-2	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VP e VPS	Comprimidos revestidos: 10mg: 10, 20, 30, 60 (embalagem fracionável), 90 (embalagem fracionável), 450 (embalagem hospitalar) e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos 20mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450 (embalagem hospitalar) e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos 40mg e 80mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos
21/08/2018	0823068/18-4	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2015	1114933/15-7	(10150) – GENÉRICO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	23/07/2018	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimido revestido, embalagens contendo: sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 *embalagem fracionável **embalagem hospitalar
			30/03/2016	1436317/16-8	(10150) – GENÉRICO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	23/07/2018			
02/05/2019	0394681/19-9	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VP e VPS	Comprimido revestido, embalagens contendo: sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 *embalagem fracionável **embalagem hospitalar

22/11/2019	3224426/19-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido revestido, embalagens contendo: sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 *embalagem fracionável **embalagem hospitalar
30/06/2020	2095047/20-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	Comprimidos revestidos está disponível em quatro dosagens, em embalagens com: - sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** comprimidos revestidos - sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** comprimidos revestidos - sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestidos - sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestidos *embalagem fracionável **embalagem hospitalar

09/04/2021	1359610/21-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES DVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos está disponível em quatro dosagens, em embalagens com: - sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** comprimidos revestidos - sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** comprimidos revestidos - sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestidos - sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestidos *embalagem fracionável **embalagem hospitalar
27/09/2021	3818799/21-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Comprimido revestido de 10 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 20 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 40 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 80 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar

24/04/2023	0403462/23-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/121	N/A	N/A	N/A	N/A	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Comprimido revestido de 10 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 20 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 40 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 80 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
-	-	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/121	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido revestido de 10 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 20 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 40 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar

sinvastatina

EMS S/A

Comprimido revestido

80 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
sinvastatina
"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999".

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 80 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 80 mg contém:
sinvastatina. ..... 80 mg
excipiente* q.s.p ..... com rev
*butil-hidroxitolueno, dióxido de silício, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, ácido ascórbico, ácido cítrico, copovidona, ácido esteárico, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, etilcelulose, hipromelose, macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Pacientes sob alto risco de doença coronariana ou com doença coronariana (DAC)
Em pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia), isto é, pacientes com diabetes, histórico de acidente vascular cerebral (AVC) ou de outra doença vascular cerebral, de doença vascular periférica ou com doença coronariana, a sinvastatina é indicada para:
• reduzir o risco de mortalidade total (por todas as causas) por meio da redução de mortes por doença coronariana;
• reduzir o risco dos eventos vasculares maiores (um composto de infarto do miocárdio não fatal, morte por doença coronariana, AVC ou procedimentos de revascularização);
• reduzir o risco dos eventos coronarianos maiores (um composto de infarto do miocárdio não fatal ou mortes por doença coronariana);
• reduzir o risco de acidente vascular cerebral;
• reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização do miocárdio (incluindo bypass ou angioplastia coronariana transluminal percutânea);
• reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização periférica e outros, não coronarianos;
• reduzir o risco de hospitalização por angina.
Em pacientes com diabetes, a sinvastatina reduz o risco de desenvolvimento de complicações periféricas macrovasculares (um composto de procedimentos de revascularização periférica, de amputações dos membros inferiores ou de úlceras das pernas).
Em pacientes hipercolesterolêmicos com doença coronariana, a sinvastatina retarda a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

Pacientes com hiperlipidemia
• A sinvastatina é indicada como adjuvante à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B (apo B) e triglicérides e para aumentar os níveis de HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica (tipo IIa de Fredrickson) ou hiperlipidemia combinada (mista) (tipo IIb de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A sinvastatina, portanto, reduz as razões LDL-colesterol/HDL-colesterol e colesterol total/HDL-colesterol;
• A sinvastatina também é indicada como adjuvante à dieta e outras medidas não dietéticas para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B em pacientes com hipercolesterolemia (HoFH) familiar homozigótica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S), o efeito do tratamento com a sinvastatina na mortalidade por todas as causas foi avaliado em 4.444 pacientes com doença coronariana (DAC) e colesterol total no período basal entre 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L) durante um período mediano de 5,4 anos. Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, a sinvastatina reduziu em 30% o risco de morte; em 42% o risco de morte por DAC; e em 37% o risco de infarto do miocárdio não fatal comprovado no hospital. Além disso, a sinvastatina reduziu em 37% o risco de procedimentos para revascularização do

miocárdio (bypass da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea). Em pacientes com diabetes *mellitus*, o risco de um evento coronariano importante foi reduzido em 55%. Além disso, a sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos vasculares cerebrais fatais e não fatais (AVC e ataques isquêmicos transitórios) em 28%.
No Estudo de Proteção do Coração (HPS - Heart Protection Study), os efeitos do tratamento com sinvastatina durante um período de acompanhamento de 5 anos, em média, foram avaliados em 20.536 pacientes com ou sem hiperlipidemia e alto risco de eventos coronarianos, em decorrência de diabetes, antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC) ou outra doença vascular cerebral, doença vascular periférica ou doença coronariana. No período basal, 33% apresentavam níveis de LDL inferiores a 116 mg/dL; 25%, entre 116 mg/dL e 135 mg/dL e 42%, superiores a 135 mg/dL.
Nesse estudo multicêntrico, randômico, duplo-cego e controlado com placebo, a sinvastatina 40 mg/dia comparado ao placebo reduziu o risco de mortalidade por todas as causas em 13%, em consequência da redução de mortes por doença coronariana (18%). A sinvastatina também diminuiu o risco de eventos coronarianos maiores (um desfecho composto de IM não fatal ou mortes de origem coronariana) em 27%. A sinvastatina reduziu a necessidade de procedimentos de revascularização coronariana (incluindo bypass ou angioplastia coronariana transluminal percutânea) e procedimentos de revascularização periférica e outros procedimentos de revascularização não coronarianos, em 30% e 16%, respectivamente. A sinvastatina reduziu o risco de AVC em 25%. Além disso, a sinvastatina reduziu o risco de hospitalização por angina em 17%. Os riscos de eventos coronarianos e vasculares maiores (um desfecho composto que incluiu os eventos coronarianos relevantes, AVC ou procedimentos de revascularização) foram reduzidos em cerca de 25% em pacientes com ou sem doença coronariana, incluindo pacientes com diabetes e pacientes com doença periférica ou vascular cerebral. Além disso, no subgrupo de pacientes com diabetes, a sinvastatina reduziu o risco do desenvolvimento de complicações macrovasculares, incluindo procedimentos de revascularização periférica (cirurgia ou angioplastia), amputação de membros inferiores ou úlceras nas pernas em 21%. As reduções de risco produzidas por sinvastatina nos eventos maiores, vasculares e coronarianos, foram evidentes e consistentes independentemente da idade e do sexo do paciente, dos níveis de LDL-C, HDL-C, TG, apolipoproteína A-I ou apolipoproteína B no período basal, da presença ou ausência de hipertensão, dos níveis de creatinina até o limite para inclusão de 2,3 mg/dL, da presença ou ausência de medicações cardiovasculares (aspirina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA] ou bloqueadores dos canais de cálcio) no período basal, de tabagismo, de ingestão de álcool ou de obesidade. Ao final de 5 anos, 32% dos pacientes no grupo placebo estavam tomando uma estatina (fora do protocolo do estudo); portanto, as reduções de risco observadas subestimam o real efeito da sinvastatina.
Em estudo clínico multicêntrico, controlado com placebo, que utilizou angiografia coronariana quantitativa e envolveu 404 pacientes, a sinvastatina retardou a progressão da aterosclerose coronariana e reduziu o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais, ao passo que as lesões ateroscleróticas coronarianas pioraram de forma constante ao longo de um período de 4 anos em pacientes que receberam tratamento-padrão.

Referências bibliográficas:

• Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389.
• Heart Protection Study (HPS) Heart Protection Study Collaborative Group (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
- Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet.* 1994;344(8923):633-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A sinvastatina é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação de *Aspergillus terreus*.
Após a ingestão, a sinvastatina, uma lactona inativa, é hidrolisada a β-hidroxiácido correspondente. Esse é o principal metabólito e é um inibidor da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG- CoA) redutase, uma enzima que catalisa um passo precoce e limitante da taxa de biossíntese do colesterol. Estudos clínicos mostram que a sinvastatina é altamente eficaz para reduzir as concentrações plasmáticas do colesterol total, do LDL-colesterol, dos triglicérides e do VLDL-colesterol e para aumentar o HDL-colesterol nas formas familiar heterozigótica e não familiar de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado for preocupante e a dieta apenas for insuficiente. Observam-se respostas acentuadas em duas semanas e respostas terapêuticas máximas ocorrem em 4 a 6 semanas. A resposta mantém-se com a continuidade do tratamento. Quando o tratamento com a sinvastatina é interrompido, os níveis de colesterol e lípides voltam aos níveis anteriores ao tratamento.

A forma ativa da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude de essa conversão ser um passo inicial da biossíntese do colesterol, não se espera que o tratamento com a sinvastatina provoque acúmulo de esteróis potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é também rapidamente metabolizada de volta a acetil-CoA, a qual participa de muitos processos de biossíntese no organismo.

Farmacocinética
Absorção: demonstrou-se que a biodisponibilidade do beta-hidroxiácido para a circulação sistêmica após uma dose oral de sinvastatina foi menor do que 5% da dose, o que é compatível com a ampla extração hepática de primeira passagem.
Os principais metabólitos da sinvastatina presentes no plasma humano são o β-hidroxiácido e quatro metabólitos ativos adicionais.
Em jejum, o perfil plasmático dos inibidores total e ativo não foi afetado quando a sinvastatina foi administrada imediatamente antes de uma refeição-teste.

Distribuição: a sinvastatina e o beta-hidroxiácido ligam-se às proteínas plasmáticas humanas (95%). A farmacocinética de doses única e múltipla de sinvastatina não mostrou acúmulo do medicamento após a administração múltipla. Em todos os estudos de farmacocinética acima, a concentração plasmática máxima dos inibidores ocorreu 1,3 a 2,4 horas após a dose.

Metabolismo: a sinvastatina é uma lactona inativa que é rapidamente hidrolisada in vivo para o β-hidroxiácido correspondente, um potente inibidor da HMG-CoA redutase. A hidrólise ocorre principalmente no fígado; a velocidade de hidrólise no plasma humano é muito lenta.
A sinvastatina é bem absorvida em humanos e passa por ampla extração hepática de primeira passagem. A extração no fígado depende do fluxo sanguíneo hepático. O fígado é o principal local de ação, com excreção posterior dos equivalentes do fármaco na bile. Consequentemente, a disponibilidade do fármaco ativo na circulação sistêmica é baixa. Após uma injeção intravenosa do metabólito beta-hidroxiácido, sua meia-vida média é de 1,9 hora.

Eliminação: após uma dose oral de sinvastatina radioativa em humanos, 13% da radioatividade foi excretada na urina e 60% nas fezes em 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes do fármaco absorvido excretados na bile, assim como o fármaco não absorvido. Após uma injeção intravenosa do metabólito β-hidroxiácido, apenas 0,3% da dose IV, em média, foi excretada na urina como inibidores.

4. CONTRAINDICAÇÕES
• Hipersensibilidade a qualquer componente do produto;
• Doença hepática ativa ou aumentos persistentes e inexplicados das transaminases séricas;
• Gravidez e lactação (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez e Lactação);
• Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona e medicamentos contendo cobicistate) (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);
• Administração concomitante de genfibrozila, ciclosporina ou danazol (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS*)*.
• Em pacientes com HoFH, a administração concomitante da lomitapida com doses > 40 mg de sinvastatina (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS*)*.
Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Miopatia/Rabdomiólise: a sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente causa miopatia que se manifesta como dor, dolorimento ou fraqueza musculares e creatinina quinase (CK) acima de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN). Algumas vezes, a miopatia apresenta-se como rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária a mioglobinúria e, raramente, pode ser fatal. O risco de miopatia é aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma (isto é, níveis plasmáticos elevados de sinvastatina e de sinvastatina ácida no plasma), que pode ser devido, em parte às interações medicamentosas que interferem com o metabolismo da sinvastatina e/ou com as vias transportadoras (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Os fatores predisponentes para miopatia incluem idade avançada (≥ 65 anos), sexo feminino, hipotireoidismo não controlado e insuficiência renal.

A exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, o risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose. Em um banco de dados de estudos clínicos no qual 41.413 pacientes foram tratados com a sinvastatina, 24.747 (aproximadamente 60%) dos quais foram admitidos nos estudos com um acompanhamento mediano de pelo menos 4 anos, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,03%, 0,08% e 0,61% com 20, 40 e 80 mg/dia, respectivamente. Nesses estudos, os pacientes foram cuidadosamente monitorados e alguns medicamentos com interação foram excluídos.
Aproximadamente metade destes casos de miopatia ocorreu durante o primeiro ano de tratamento. A incidência de miopatia durante cada ano subsequente de tratamento foi de aproximadamente 0,1%.

Todos os pacientes que iniciam tratamento com sinvastatina, ou cuja dose de sinvastatina está sendo aumentada, devem ser alertados sobre o risco de miopatia e orientados a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. A terapia com sinvastatina deve ser descontinuada imediatamente se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia. A presença destes sintomas, bem como nível de CK > 10 vezes o limite normal superior, indica miopatia. Na maioria dos casos, quando os pacientes descontinuaram imediatamente o tratamento, os sintomas musculares e os aumentos de CK desapareceram (veja o item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Pode-se considerar determinações periódicas de CK para pacientes que iniciam terapia com sinvastatina ou cuja dose esteja sendo aumentada. Não há nenhuma garantia de que esse monitoramento irá prevenir a miopatia.
Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com sinvastatina tinham históricos médicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente em consequência de diabetes *mellitus* prolongado. Tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. A terapia com sinvastatina deve ser temporariamente interrompida alguns dias antes de cirurgia eletiva de grande porte e quando qualquer condição cirúrgica ou médica importante sobrevenha.
Em um estudo clínico no qual pacientes com alto risco de doença cardiovascular foram tratados com sinvastatina 40 mg/dia (acompanhamento médio de 3,9 anos), a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,05% em pacientes não chineses (n = 7.367) em comparação com 0,24% em pacientes chineses (n = 5.468). Embora a única população asiática avaliada neste estudo clínico tenha sido a de chineses, deve-se ter cautela ao prescrever sinvastatina a pacientes asiáticos e a menor dose necessária deve ser utilizada.

Interações medicamentosas
• O risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pelo uso concomitante de sinvastatina com:

Medicamentos contraindicados
- **Inibidores potentes da CYP3A4:** uso concomitante de medicamentos conhecidos por apresentar um potente efeito inibitório sobre CYP3A4 em doses terapêuticas (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona ou medicamentos contendo cobicistate) é contraindicada. Se o tratamento de curto prazo com inibidor potente de CYP3A4 estiver indisponível, a terapia com sinvastatina deve ser interrompida durante o tratamento (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

- **Genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** o uso concomitante desses medicamentos com sinvastatina é contraindicado (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

Outros medicamentos:
- **Ácido fusídico:** pacientes tratados com ácido fusídico concomitantemente com sinvastatina podem apresentar risco aumentado de miopatia/rabdomiólise (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética). A coadministração com ácido fusídico não é recomendada. Em pacientes em que o uso de ácido fusídico sistêmico é considerado essencial, a sinvastatina deve ser descontinuada durante todo o tratamento com ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, onde o uso sistêmico prolongado do ácido fusídico é necessário, por exemplo, para o tratamento de infecções graves, a necessidade da coadministração de sinvastatina e ácido fusídico deve ser considerada caso a caso e sob rigorosa supervisão médica.

- **Outros fibratos: a dose de sinvastatina não deve ser maior que 10 mg/dia em pacientes tratados concomitante com outros fibratos além da genfibrozila (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES) ou fenofibrato.** Quando sinvastatina e fenofibrato são administrados concomitantemente, não há nenhuma evidência de que o risco de miopatia exceda a soma dos riscos individuais de cada agente. Deve-se ter cautela ao

prescrever fenofibrato com sinvastatina, uma vez que qualquer um dos agentes pode causar miopatia quando administrados isoladamente. A adição de fibratos à sinvastatina normalmente proporciona pouca redução adicional de LDL-C, porém podem ser obtidas reduções adicionais de TG e aumentos adicionais de HDL-C. As combinações de fibratos com sinvastatina têm sido utilizadas sem ocorrência de miopatia em estudos clínicos de pequeno porte, de curta duração e com monitoramento rigoroso **(veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).**

- **Amiodarona:** Em um estudo clínico, foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que receberam 80 mg de sinvastatina e amiodarona. **A dose de sinvastatina não deve ser maior que 20 mg diários em pacientes recebendo tratamento concomitantemente com amiodarona** (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- **Bloqueadores do canal de cálcio**

- **Verapamil ou diltiazem:** Em um estudo clínico, os pacientes em tratamento concomitante com sinvastatina 80 mg e diltiazem apresentaram aumento no risco de miopatia **A dose de sinvastatina não deve ser maior que 20 mg diários em pacientes recebendo tratamento concomitantemente com verapamil ou diltiazem** (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- **Anlodipino: A dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg diários em pacientes recebendo concomitantemente anlodipino** (veja os itens 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

- **Lomitapida**: **a dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg diários em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH) que recebam concomitantemente lomitapida** (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas).

- **Daptomicina:** deve ser considerado suspender temporariamente a sinvastatina em pacientes que administram daptomicina, a menos que os benefícios de administração concomitante superam o risco.

- **Inibidores moderados do CYP3A4:** os pacientes que tomam outros medicamentos identificados em bula como medicamentos com efeito inibitório moderado sobre o CYP3A4 concomitantemente com sinvastatina, particularmente com doses mais altas de sinvastatina, podem ter maior risco de miopatia. Quando for coadministrado sinvastatina com um inibidor moderado de CYP3A4, um ajuste da dose de sinvastatina pode ser necessário (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas).

- **Inibidores da proteína resistente ao câncer de mama (BCPR)**: a administração concomitante de medicamentos inibidores da BCPR (por exemplo, elbasvir e grazoprevir) pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas da sinvastatina e um risco aumentado de miopatia; portanto, um ajuste da dose de sinvastatina pode ser necessário. A coadministração de elbasvir e grazoprevir com sinvastatina não foi estudada; no entanto, **a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg por dia em pacientes que tomam, concomitantemente, medicamentos contendo elbasvir ou grazoprevir** (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas).

- **Ácido nicotínico (Niacina) (≥ 1 g/dia):** casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a sinvastatina coadministrada com doses modificadoras de lípides (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Em um estudo clínico (acompanhamento médio de 3,9 anos) envolvendo pacientes com alto risco de doença cardiovascular e com níveis de LDL-C bem controlados com sinvastatina 40 mg/dia com ou sem ezetimiba 10 mg, não houve benefício incremental sobre os desfechos cardiovasculares com a adição de doses modificadoras de lípides (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Portanto, o benefício do uso combinado de sinvastatina com ácido nicotínico deve ser cuidadosamente ponderado contra os riscos potenciais da combinação. Além disso, neste estudo, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,24% para pacientes chineses que receberam sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg em comparação com 1,24% para pacientes chineses que receberam sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg coadministradas com ácido nicotínico de liberação prolongada/laropipranto 2g/40 mg. **Embora a única população asiática avaliada neste estudo clínico tenha sido a de chineses, como a incidência de miopatia é maior em pacientes chineses do que em pacientes não chineses, a coadministração de sinvastatina com doses modificadoras de lípides (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico não é recomendada para pacientes asiáticos** (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Outras Interações Medicamentosas).

Efeitos hepáticos: em estudos clínicos, ocorreram aumentos persistentes (acima de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas em poucos pacientes adultos que receberam sinvastatina. Quando o medicamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminases caíram lentamente para os níveis anteriores ao tratamento. Os aumentos não foram associados à icterícia ou a outros sintomas ou sinais clínicos. Não houve evidência de hipersensibilidade. Alguns desses pacientes apresentavam testes de função hepática alterados antes do tratamento com a sinvastatina e/ou consumiam quantidades consideráveis de álcool.
No Estudo Escandinavo de Sobrevida com sinvastatina (4S) **(veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA)**, o número de pacientes com transaminases elevadas (acima de três vezes o limite superior da normalidade) mais de uma vez durante o estudo, não foi significativamente diferente entre os grupos sinvastatina e placebo (14 [0,7%] vs. 12 [0,6%]). A frequência dos aumentos isolados de TGP (ALT) para três vezes o limite superior da normalidade foi significativamente mais alta no grupo da sinvastatina no primeiro ano do estudo (20 vs. 8, p = 0,023), mas não posteriormente. O aumento de transaminases resultou em descontinuação do tratamento para oito pacientes do grupo da sinvastatina (n = 2.221) e para cinco do grupo placebo (n = 2.223). Dos 1.986 pacientes no 4S tratados com a **s**invastatina cujos testes de função hepática eram normais no período basal, somente oito (0,4%) apresentaram aumentos consecutivos > 3 vezes o limite superior da normalidade de enzimas hepáticas e/ou foram descontinuados por aumento de transaminases durante os 5,4 anos (acompanhamento médio) do estudo. A dose inicial de sinvastatina para todos os pacientes do estudo foi de 20 mg; 37% foram titulados para 40 mg.
Em dois estudos clínicos controlados, que envolveram 1.105 pacientes, a incidência - aos 6 meses - de aumentos persistentes de transaminases considerados relacionados ao medicamento foi de 0,7% e 1,8%, com as doses de 40 mg e 80 mg, respectivamente.
No estudo HPS (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA), no qual 20.536 pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg/dia de sinvastatina ou placebo, a incidência de transaminases elevadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmada em exames repetidos) foi de 0,21% (n = 21) para os pacientes que receberam sinvastatina e de 0,09% (n = 9) no grupo placebo.
Recomenda-se solicitar testes de função hepática antes de iniciar o tratamento e posteriormente, quando clinicamente indicado. Deve-se dar especial atenção aos pacientes que apresentarem aumento de transaminases séricas e, nesses pacientes, as avaliações laboratoriais devem ser imediatamente repetidas e, a seguir, realizadas com maior frequência. Deve-se descontinuar o medicamento se os níveis de transaminases mostrarem evidência de progressão, particularmente se aumentarem acima de três vezes o limite superior da normalidade e persistirem nesse patamar. Note que a ALT pode emanar do músculo, portanto, a elevação da ALT com CK pode indicar miopatia (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).
Existem raros relatos pós-comercialização de insuficiência hepática fatal e não -fatal em pacientes que tomam estatinas, incluindo sinvastatina. Se ocorrer lesão hepática grave com sintomas clínicos e/ou hiperbilirrubinemia ou icterícia durante o tratamento com sinvastatina, deve-se interromper imediatamente o tratamento. Se uma etiologia alternativa não for encontrada, não reinicie o tratamento com sinvastatina.
Deve-se utilizar o medicamento com cuidado em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentem histórico de doença hepática. Hepatopatias ativas ou aumentos inexplicados de transaminases constituem contraindicações para o uso da sinvastatina.
A exemplo do que ocorre com outros agentes hipolipemiantes, foram relatados aumentos moderados (abaixo de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas após o tratamento com a sinvastatina. Essas alterações ocorreram logo após o início do tratamento, foram geralmente transitórias, assintomáticas e não exigiram interrupção do tratamento.

Avaliações oftalmológicas: é esperado que, com o passar do tempo, ocorra aumento da prevalência de opacidade do cristalino como resultado do envelhecimento, mesmo na ausência de qualquer tratamento medicamentoso. Dados atuais de estudos clínicos a longo prazo não indicam efeito adverso da sinvastatina no cristalino humano.

Gravidez e Lactação: categoria de Risco X.
Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez. A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram conduzidos estudos clínicos controlados em mulheres grávidas. Há raros relatos de anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que receberam inibidores de HMG-CoA redutase durante a gravidez. Entretanto, em uma análise de aproximadamente 200 gestações acompanhadas prospectivamente de mulheres expostas a sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado no primeiro trimestre de gravidez, a incidência de anomalias congênitas foi comparável à observada na população geral.

Esse número de gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento de anomalias congênitas 2,5 vezes ou maior do que a incidência conhecida.
Embora não haja evidência de que a incidência de anomalias congênitas nos descendentes de pacientes expostos a sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, um precursor da biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação dos agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto sobre o risco a longo prazo associado à hipercolesterolemia primária. Por essas razões, sinvastatina não deve ser usada por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar grávidas. O tratamento com sinvastatina deve ser interrompido durante toda a gestação ou até que se comprove que a paciente não está grávida (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES).
Não se sabe se a sinvastatina ou os seus metabólitos são excretados no leite materno. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno e podem causar reações adversas graves, **mulheres que estejam recebendo sinvastatina não devem amamentar** (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Idosos: a eficácia da sinvastatina avaliada pela redução do colesterol total e do LDL-colesterol, em pacientes com mais de 65 anos de idade em estudos clínicos controlados, foi semelhante à observada na população geral e não houve aumento evidente na frequência global de achados adversos clínicos ou laboratoriais.

Crianças: a segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas. Até o momento, sinvastatina não é recomendada para uso pediátrico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Múltiplos mecanismos podem contribuir para potenciais interações com inibidores da HMG-CoA redutase. Fármacos ou fitoterápicos que inibem certas vias enzimáticas (por exemplo CYP3A4) e/ou transportadoras (por exemplo OATP1B) que podem aumentar as concentrações plasmáticas de sinvastatina ácida e podem induzir a um risco aumentado de miopatia/rabdomiólise.

Consulte as informações prescritas para todos os fármacos utilizados concomitantemente para obter mais informações sobre suas potenciais interações com sinvastatina e/ou potenciais alterações enzimáticas ou de transportadores e possíveis ajustes da dose e dos regimes.

Medicamentos contraindicados
O uso concomitante dos seguintes medicamentos é contraindicado:

- **Inibidores potentes de CYP3A4**: a sinvastatina é metabolizada pela isoenzima do citocromo 3A4, mas não apresenta atividade inibitória do CYP3A4, portanto não se espera que afete as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados pela CYP3A4. Os inibidores potentes da CYP3A4 aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação da sinvastatina. O uso concomitante de medicamentos conhecidos por apresentarem um potente efeito inibitório sobre a CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona e medicamentos contendo cobicistate) é contraindicado (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

- **Genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

Outras interações medicamentosas
- **Outros fibratos:** o risco de miopatia é aumentado pela genfibrozila (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES) e outros fibratos (com exceção do fenofibrato); estes medicamentos hipolipemiantes podem causar miopatia quando administrados isoladamente. Quando a sinvastatina e o fenofibrato são administrados concomitantemente, não há nenhuma evidência de que o risco de miopatia supere a soma dos riscos individuais de cada agente (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Ácido fusídico:** o risco de miopatia/rabdomiólise pode aumentar com a administração concomitante de ácido fusídico (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

- **Amiodarona:** o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de amiodarona com sinvastatina (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Bloqueadores do canal de cálcio:** o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de verapamil, diltiazem ou anlodipino (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Lomitapida:** o risco de miopatia/rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante com lomitapida (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Inibidores moderados da CYP3A4:** os pacientes que tomam outros medicamentos conhecidos por apresentarem efeito inibitório moderado sobre a CYP3A4 concomitantemente com a sinvastatina, particularmente com doses mais altas de sinvastatina, podem ter um maior risco de miopatia (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Daptomicina**
Foram relatados casos de miopatia e/ou rabdomiólise com inibidores da HMG-CoA redutase (por exemplo, sinvastatina) coadministrado com daptomicina. Deve-se ter cuidado quando prescrever inibidores da HMG-CoA redutase com daptomicina, como qualquer outro agente pode causar miopatia e/ou rabdomiólise quando dado sozinho. Deve-se considerar temporariamente suspender a sinvastatina em pacientes em uso de daptomicina, a menos que os benefícios da administração concomitante superam o risco. Consulte as informações de prescrição da daptomicina para obter mais informações sobre essa possível interação com inibidores da HMG-CoA redutase (por exemplo, sinvastatina) e para mais orientações relacionadas ao monitoramento.

- **Inibidores da proteína transportadora OATP1B1:** a sinvastatina ácida é um substrato da proteína transportadora OATP1B1. A administração concomitante de medicamentos inibidores da proteína transportadora OATP1B1 pode levar ao aumento da concentração plasmática de sinvastatina ácida e ao aumento do risco de miopatia (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Inibidores da proteína resistente ao câncer de mama (BCPR): a sinvastatina é um substrato do transportador de efluxo da BCPR. A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCPR (por exemplo, elbasvir e grazoprevir) pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas da sinvastatina e a um risco aumentado de miopatia. Quando a sinvastatina e um inibidor da BCPR forem coadministrados, um ajuste da dose de sinvastatina poderá ser necessário (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

- **Ácido nicotínico (niacina) (≥ 1 g/dia):** casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a sinvastatina coadministrada com doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Colchicina:** houve relatos de miopatia e rabdomiólise com a administração concomitante de colchicina e sinvastatina em pacientes com insuficiência renal. Aconselha-se o monitoramento de pacientes que tomam esta combinação.

- **Ticagrelor:** o uso concomitante de ticagrelor com sinvastatina aumentou a Cmáx da sinvastatina em 81% e a AUC em 56%, e a Cmáx da sinvastatina ácida em 64% e a AUC em 52%, com alguns aumentos individuais de 2 a 3 vezes. O uso concomitante de ticagrelor com doses de sinvastatina acima de 40 mg por dia pode causar reações adversas à sinvastatina e deve ser avaliado contra o benefício potencial. A sinvastatina não afetou as concentrações plasmáticas de ticagrelor. O uso concomitante de ticagrelor com doses de sinvastatina acima de 40 mg não é recomendado.

Outras interações

O suco de *grapefruit* contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos metabolizados por este sistema enzimático. O efeito do consumo típico (um copo de 250 mL diariamente) é mínimo (aumento de 13% nos níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase, conforme medido pela área sob a curva de concentração-tempo) e sem importância clínica. Entretanto, uma vez que quantidades muito grandes aumentam significativamente os níveis plasmáticos da atividade inibitória da HMG-CoA redutase o suco de *grapefruit* deve ser evitado (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Derivados cumarínicos:** em dois estudos clínicos, um que envolveu voluntários normais e outro, pacientes hipercolesterolêmicos, a sinvastatina, na dose 20-40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito de anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina, expresso como INR (Razão Internacional Normalizada), aumentou em relação aos valores do período basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntários e pacientes, respectivamente. O tempo de protrombina dos pacientes que estejam tomando anticoagulantes cumarínicos deve ser determinado antes de se iniciar o tratamento com a sinvastatina e sempre que necessário durante a fase inicial do tratamento, para assegurar que não ocorra nenhuma alteração significativa. Uma vez estabilizado, o tempo de protrombina poderá ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarínicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificação da dose ou de descontinuação da sinvastatina. O tratamento com a sinvastatina não foi associado a sangramento ou alterações do tempo de protrombina em pacientes que não estavam utilizando anticoagulantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
A sinvastatina de 80 mg: comprimido revestido na cor marrom avermelhada, oblongo e biconvexo.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A sinvastatina é administrada por via oral em dose única diária à noite. Ajustes de dose, se necessários, devem ser feitos em intervalos não inferiores a 4 semanas.

Devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, particularmente durante o primeiro ano de tratamento, o uso da dose 80 mg de sinvastatina deve ser restrito a pacientes que estão tomando a sinvastatina 80 mg de forma contínua (por 12 meses ou mais), sem evidências de toxicidade muscular (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise). O uso de sinvastatina 80 mg não deve ser iniciado em pacientes novos, incluindo os pacientes que já tomam doses menores do medicamento.
Pacientes que estão atualmente tolerando a dose 80 mg de sinvastatina e que precisam iniciar um medicamento que é contraindicado ou um medicamento com potencial de interação medicamentosa com a sinvastatina e que limita a sua dose máxima permitida, devem ser mudados para uma estatina alternativa ou regime baseado em estatina com menor potencial de interação medicamentosa.
Devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, associado com a dose de 80 mg da sinvastatina, pacientes incapazes de alcançar as suas metas de colesterol LDL, utilizando a dose 40 mg de sinvastatina não devem ser titulados para a dose 80 mg, mas devem ser colocados em tratamento(s) alternativo(s) para redução de colesterol LDL, que proporcione redução mais intensiva do colesterol LDL

Prevenção de doença cardiovascular
A dose usual de sinvastatina é de 20-40 mg/dia, administrada em dose única, à noite, para os pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia). O tratamento pode ser iniciado simultaneamente à dieta e aos exercícios.

Hipercolesterolemia
O paciente deve iniciar dieta-padrão redutora de colesterol antes de receber sinvastatina, a qual deverá ser mantida durante o tratamento com sinvastatina.

A dose usual é de 10-20 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes que necessitem de redução mais acentuada do LDL-C (mais de 45%) podem iniciar o tratamento com a dose de 20-40 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada podem iniciar o tratamento com a dose de 10 mg de sinvastatina. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos conforme especificado acima.

Pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica
Com base nos resultados de um estudo clínico controlado, a posologia recomendada para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 40 mg/dia, à noite. Para esses pacientes, a sinvastatina deve ser adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aférese de LDL) ou deve ser utilizado quando tais tratamentos não estiverem disponíveis (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
Se sinvastatina for utilizado concomitantemente com lomitapida, a dose diária de sinvastatina não deve exceder 40 mg (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Terapia concomitante
A sinvastatina é eficaz isoladamente ou em combinação com os sequestrantes de ácidos biliares. Se a sinvastatina for utilizada concomitantemente com fibratos diferente de genfibrozila (veja o item 4. CONTRAINDICAÇÕES) ou fenofibrato, a dose de sinvastatina não deve ser maior do que 10 mg/dia. Se sinvastatina for utilizada concomitantemente com amiodarona, verapamil, diltiazem ou medicamentos que contenham elbasvir ou grazoprevir a dose de sinvastatina não deve ser maior do que 20 mg/dia. Em pacientes tomando anlodipino concomitantemente com sinvastatina, a dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg/dia (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Posologia na insuficiência renal
Uma vez que a excreção renal de sinvastatina não é significativa, não devem ser necessárias modificações posológicas para pacientes com insuficiência renal moderada.
Para pacientes com insuficiência renal grave (depuração plasmática de creatinina < 30 mL/min), deve-se avaliar cuidadosamente o uso de doses maiores do que 10 mg/dia; se forem extremamente necessárias, deverão ser administradas com cautela (veja o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
A sinvastatina é geralmente bem tolerada; a maioria das experiências adversas foi de natureza leve e transitória. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clínicos controlados por causa de reações adversas atribuíveis a sinvastatina.
As frequências dos seguintes eventos adversos, que foram relatados durante os estudos clínicos e/ou uso pós-comercialização, são categorizadas com base em uma avaliação de suas taxas de incidência nos amplos estudos clínicos, prolongados, controlados com placebo incluindo os estudos HPS e 4S com 20.536 e 4.444 pacientes, respectivamente (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Para o HPS, foram registrados apenas os eventos adversos graves bem como mialgia, aumento de transaminases séricas e CK. Para o 4S, foram registrados todos os eventos adversos listados abaixo. Se as taxas de incidência para sinvastatina fossem menores ou similares às do placebo nestes estudos, e houvesse eventos de relato espontâneo razoavelmente com relação causal similar, esses eventos adversos seriam categorizados como “raros”.

No estudo HPS (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA) envolvendo 20.536 pacientes tratados com 40 mg/dia de sinvastatina (n = 10.269) ou placebo (n = 10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre os pacientes tratados com sinvastatina e os pacientes que receberam placebo durante uma média de 5 anos de estudo. As frequências de descontinuação por eventos adversos foram comparáveis (4,8% em pacientes tratados com sinvastatina em comparação com 5,1% em pacientes que receberam placebo). A incidência de miopatia foi < 0,1% em pacientes tratados com sinvastatina 40 mg. Níveis elevados de transaminases (> 3X LSN confirmados por um novo teste) ocorreram em 0,21% (n = 21) dos pacientes tratados com sinvastatina em comparação com 0,09% (n = 9) dos pacientes que receberam placebo.
No estudo 4S (veja o item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA) envolvendo 4.444 pacientes que receberam 20-40 mg/dia de sinvastatina (n = 2.221) ou placebo (n = 2.223), os perfis de segurança e tolerabilidade foram comparáveis entre os grupos de tratamento durante a mediana de 5,4 anos do estudo.

As frequências de eventos adversos são classificadas de acordo com as seguintes categorias: Muito comum (> 1/10), Comum (> 1/100, < 1/10), Incomum (> 1/1000, < 1/100), Raro (> 1/10.000, < 1/1000), Muito Raro (< 1/10.000), Desconhecido (não puderam ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sangue e do sistema linfático:
Raro: anemia.

Distúrbios visuais:
Raro: visão borrada, visão imparcial

Distúrbios do sistema nervoso:
Raro: cefaleia, parestesia, tontura, neuropatia periférica;
Muito raro: perda de memória.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:
Desconhecido: doença pulmonar intersticial.

Distúrbios gastrintestinais:
Raro: constipação, dor abdominal, flatulência, dispepsia, diarreia, náusea, vômito, pancreatite.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:
Raro: erupção cutânea, prurido, alopecia.
Muito raro: erupção liquenoide.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:
Raro: miopatia* (incluindo miosite), rabdomiólise com ou sem insuficiência renal (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), mialgia, cãibras musculares.
* Em um estudo clínico, a miopatia ocorreu comumente em pacientes tratados com a sinvastatina 80 mg/dia em comparação com pacientes tratados com 20 mg/dia (1,0 % versus 0,02 %, respectivamente).

Desconhecido: tendinopatia, algumas vezes complicada pela ruptura; miopatia necrotizante imunomediada (MNIM)**.

**Houve relatos muito raros de miopatia necrotizante imunomediada (MNIM), uma miopatia autoimune, durante ou após tratamento com algumas estatinas. A MNIM é clinicamente caracterizada por: fraqueza muscular proximal persistente e creatina quinase sérica elevada, que persistem mesmo com a descontinuação do tratamento com estatina; biópsia muscular mostrando miopatia necrotizante sem inflamação significativa; melhoria com agentes imunossupressores (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

Muito raro: ruptura muscular.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama:
Desconhecido: disfunção erétil.
Muito raro: ginecomastia.

Distúrbios gerais e condições no local de administração:
Raro: astenia.

Distúrbios hepatobiliares:
Raro: hepatite/icterícia;
Muito raro: insuficiência hepática fatal e não fatal.

Distúrbios psiquiátricos:
Muito raro: insônia;
Desconhecido: depressão.

Uma síndrome aparente de hipersensibilidade tem sido relatada raramente, a qual incluiu algumas das características a seguir: anafilaxia, angioedema, síndrome semelhante a lúpus, polimialgia reumática,

dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS) aumentada, artrite, artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, rubor, dispneia e mal-estar.

Investigações:
Raro: aumentos de transaminases séricas (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, γ-glutamil transpeptidase) (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Efeitos hepáticos), níveis elevados de fosfatase alcalina; aumento dos níveis séricos de CK (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Desconhecido: foi reportado aumento dos níveis de HbA1c e glicose sérica de jejum com estatinas, incluindo sinvastatina.

Houve raros relatos pós-comercialização de disfunção cognitiva (por exemplo, perda de memória, esquecimento, amnésia, deterioração da memória, confusão) associados com o uso de estatinas incluindo sinvastatina. Os relatos geralmente não são graves e são reversíveis com a descontinuação da estatina, com tempos variáveis para o início dos sintomas (de 1 dia a anos) e resolução dos sintomas (mediana de 3 semanas).

Os seguintes eventos adversos adicionais foram relatados com algumas estatinas:
• distúrbios do sono, incluindo pesadelos;
• disfunção sexual;
• Diabetes *mellitus*: frequência depende da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia de jejum ≥ 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m^2, hipertrigliceridemia, histórico de hipertensão).

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

10. SUPERDOSE
Foram relatados poucos casos de superdose; a dose máxima ingerida foi de 3,6 g. Todos os pacientes recuperaram-se sem sequelas. Não há tratamento específico para a superdose; nesses casos, devem ser adotadas medidas sintomáticas e de suporte.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS
MS-1.0235.0487
Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina
CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

Para as concentrações de 10 mg, 20 mg e 40 mg:
Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

bula-prof-028248-EMS-100821-v0





Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
01/04/2014	0244188/14-8	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Todos os itens (adequação à Bula Padrão)	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 20mg, 40mg e 80mg – embalagem comercial com 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos de 10mg – embalagem comercial com 10, 20 e 30 comprimidos e embalagem fracionável com 60 e 90 comprimidos.
27/11/2014	1068111/14-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Itens: 3. Quando não devo tomar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 20mg, 40mg e 80mg – embalagem comercial com 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos. Comprimidos revestidos de 10mg – embalagem comercial com 10, 20 e 30 comprimidos e embalagem fracionável com 60 e 90 comprimidos.
15/09/2016	2288584/16-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Itens: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	Comprimidos revestidos: 10mg: 10, 20, 30, 60 (embalagem fracionável), 90 (embalagem fracionável), 450 (embalagem hospitalar) e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos 20mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450 (embalagem hospitalar) e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos 40mg e 80mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos

09/08/2017	1666637/17-2	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VP e VPS	Comprimidos revestidos: 10mg: 10, 20, 30, 60 (embalagem fracionável), 90 (embalagem fracionável), 450 (embalagem hospitalar) e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos 20mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450 (embalagem hospitalar) e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos 40mg e 80mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos
21/08/2018	0823068/18-4	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2015	1114933/15-7	(10150) – GENÉRICO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	23/07/2018	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimido revestido, embalagens contendo: sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 *embalagem fracionável **embalagem hospitalar
			30/03/2016	1436317/16-8	(10150) – GENÉRICO – Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	23/07/2018			
02/05/2019	0394681/19-9	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VP e VPS	Comprimido revestido, embalagens contendo: sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 *embalagem fracionável **embalagem hospitalar

22/11/2019	3224426/19-6	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. CONTRAINDICAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido revestido, embalagens contendo: sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 *embalagem fracionável **embalagem hospitalar
30/06/2020	2095047/20-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	Comprimidos revestidos está disponível em quatro dosagens, em embalagens com: - sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** comprimidos revestidos - sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** comprimidos revestidos - sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestidos - sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestidos *embalagem fracionável **embalagem hospitalar

09/04/2021	1359610/21-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES DVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos está disponível em quatro dosagens, em embalagens com: - sinvastatina 10 mg: 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** e 500** comprimidos revestidos - sinvastatina 20 mg: 10, 20, 30, 40, 60, 450** e 500** comprimidos revestidos - sinvastatina 40 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestidos - sinvastatina 80 mg: 10, 20, 30, 40 e 60 comprimidos revestidos *embalagem fracionável **embalagem hospitalar
27/09/2021	3818799/21-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	Comprimido revestido de 10 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 20 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 40 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 80 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar

24/04/2023	0403462/23-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/121	N/A	N/A	N/A	N/A	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Comprimido revestido de 10 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 60*, 90*, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 20 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40, 60, 450** ou 500** comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 40 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. Comprimido revestido de 80 mg, em embalagem contendo 10, 20, 30, 40 ou 60 comprimidos revestidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar

Nervamin

(cloridrato de tiamina)

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

300 mg

Nervamin_bula_paciente

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
Nervamin
cloridrato de tiamina

APRESENTAÇÃO
Comprimido revestido de 300 mg em embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
cloridrato de tiamina.....300 mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido
Excipientes: povidona, talco, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
Nervamin (cloridrato de tiamina) é indicado para grupos de pessoas mais sensíveis a deficiência de vitamina B1 como pessoas idosas, indivíduos com problemas crônicos de absorção intestinal e indivíduos dependentes de álcool.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
Nervamin é recomendado para prevenir e tratar a deficiência de vitamina B1, a qual é essencial para o crescimento e desenvolvimento normal do organismo, reprodução e também para atividade física. A vitamina B1 participa de processos metabólicos importantes do sistema nervoso, coração, células do sangue e músculos e também do metabolismo dos carboidratos. A sua deficiência é associada a falta de apetite, fraqueza e irritabilidade, alterações na função cardíaca e anormalidades neurológicas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Nervamin não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula. Este medicamento não deve ser administrado por períodos prolongados em doses superiores às recomendadas.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Este medicamento é contraindicado na faixa etária inferior a 12 anos.
Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Não existem evidências de reações adversas devido ao uso regular e prolongado de Nervamin nos níveis endógenos (do próprio organismo) normais.
Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Gravidez e amamentação
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
A tiamina (vitamina B1) é excretada no leite materno. Não há informações suficientes sobre os efeitos de tiamina em recém-nascidos/criança.
Este medicamento não é recomendado durante a amamentação.
Este medicamento não é recomendado para mulheres em idade fértil.
Interferência nos exames laboratoriais
O uso da vitamina da vitamina B1 (cloridrato de tiamina) pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais. Converse com seu médico. Antes de coletar os exames, informe ao laboratório que você está usando este medicamento.
Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas
Nervamin tem pouca ou nenhuma influência na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/dc5137ce-4174-4da6-a50a-f4dcfb83cfef.pdf Página 1950 de 7280

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
Nervamin deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), em lugar seco e fresco. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Nervamin apresenta-se na forma de um comprimido revestido, circular, não sulcado, branco a levemente amarelado.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Modo de usar
O comprimido deve ser ingerido com água ou um pouco de líquido.
Posologia
Recomenda-se: 1 a 2 comprimidos ao dia, ou a critério médico. A duração do tratamento deve ser definida pelo médico.
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.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
Não há relatos de reações adversas devido a administração oral de Nervamin nas doses recomendadas.
Reações adversas como eventos gastrintestinais leves tais como náusea, vômito, diarreia e dores gastrointestinais e abdominais estão baseadas em informações espontâneas. Como estas reações são reportadas voluntariamente não é possível estimar suas frequências.
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?
Até o momento, não foram descritos sintomas de superdosagem com o uso de Nervamin e não existem relatos de efeitos tóxicos com sua administração oral.
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.

DIZERES LEGAIS
MS - 1.2568.0223
Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi
CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:
PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA
Rua Mitsugoro Tanaka, 145
Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo - PR
CNPJ 73.856.593/0001-66
Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor
0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br
www.pratidonaduzzi.com.br

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/dc5137ce-4174-4da6-a50a-f4dcfb83cfef.pdf Página 1951 de 7280

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA





https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/dc5137ce-4174-4da6-a50a-f4dcfb83cfef.pdf Página 1952 de 7280

Em amarelo é da BEUM!
Na embalagem ta uma espe

Anexo B

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. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10461 – ESPECÍFICO Inclusão Inicial de Texto de Bula							

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/dc5137ce-4174-4da6-a50a-f4dcfb83cfef.pdf Página 1953 de 7280

cloridrato de tramadol

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Cápsula gelatinosa dura

50 mg

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f5c5efde-9136-4515-81fe-26739a2049d3.pdf

cloridrato de tramadol

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

FORMA FARMACÊUTICA:

Cápsula gelatinosa dura

APRESENTAÇÃO:

50 mg - Caixa contendo 500 cápsulas

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO:

Cada cápsula contém:

cloridrato de tramadol.....50 mg

Excipiente q.s.p.....1 cápsula

(celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de tramadol é indicado para tratamento da dor de intensidade moderada a grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

O tramadol foi administrado em dose única e oral de 50, 75 e 100 mg a pacientes com dores geradas após procedimentos cirúrgicos e cirurgias bucais (extração de molares impactados).

Em um modelo de dose única em dor após cirurgia bucal, em muitos pacientes o alívio da dor foi alcançado com doses de 50 e 75 mg de tramadol. A dose de 100 mg de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60 mg de sulfato de codeína, mas não foi tão efetiva como a combinação de 650 mg de ácido acetilsalicílico com 60 mg de fosfato de codeína.

O tramadol foi estudado em três estudos clínicos controlados, a longo prazo, envolvendo um total de 820 pacientes, onde 530 deles receberam tramadol. Pacientes com uma variedade de condições de dor crônica foram estudados em um estudo clínico duplo-cego com duração de um a três meses. Doses diárias médias de aproximadamente 250 mg de tramadol em doses divididas foram geralmente comparáveis a cinco doses diárias de 300 mg de paracetamol com 30 mg de fosfato de codeína, a cinco doses diárias de 325 mg de ácido acetilsalicílico com 30 mg de fosfato de codeína ou a duas ou três doses diárias de 500 mg de paracetamol com 5 mg de cloridrato de oxicodona.

População pediátrica

Um total de 579 pacientes pediátricos na faixa etária de 1 a 17 anos, incluindo 320 indivíduos com menos de 5 anos, foram tratados com tramadol administrado por via enteral ou parenteral e forneceram dados de eficácia em ensaios clínicos patrocinados pelos originadores do tramadol. Destes 579 indivíduos, 209 indivíduos participaram em ensaios randomizados duplo-cegos, 40 em um ensaio não controlado duplo-cego, 80 em um ensaio não controlado, duplo-cego, randomizado, dose única, multicêntrico, 25 em um ensaio aberto randomizado, 65 em um estudo aberto multicêntrico, 40 em um estudo aberto, multidose, multicêntrico, não comparativo e 7 em uma avaliação aberta. As indicações para o tratamento da dor foram dor após cirurgia (frequentemente abdominal) em pelo menos 370 indivíduos, dor após extrações dentárias cirúrgicas em 31 indivíduos, dor devido a fraturas, queimaduras e outros traumas em até 65 indivíduos e condições dolorosas propensas a requerer tratamento analgésico por pelo menos 7 dias em 113 indivíduos.

Em doses únicas de até 2 mg/kg ou doses múltiplas de até 8 mg/kg por dia (ou 400 mg por dia seja qual for a menor), a eficácia do tramadol foi superior ao placebo e superior ou igual a nalbufina, petidina ou dose baixa de morfina.

Investigadores independentes inscreveram mais de 1400 indivíduos na faixa etária de neonatos a 17 anos em ensaios com tramadol em dose única ou em dose múltipla.

Mais de 500 indivíduos receberam doses múltiplas de tramadol, principalmente na faixa de dose de 1 mg/kg a 2 mg/kg. Estes ensaios confirmaram a eficácia do tramadol sem sinais de que a eficácia pode diminuir ao longo do tempo nesta população de pacientes.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA-02-27:

Desenho: Um estudo clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo para investigar a segurança e eficácia do tramadol gotas e midazolam em crianças submetidas à extração dentária sob anestesia geral.

Número de pacientes: N=60 e N_T=31

Idade: 3-8 anos

Dose de cloridrato de tramadol: Tramadol 1,5 mg/kg dose única

Via de administração: Oral

Controles: Solução em gotas de placebo administrada por via oral junto ao midazolam 0.5 mg/kg de peso corporal como pré-medicação.

Objetivo primário: Investigar a eficácia e segurança do tramadol quando adicionado ao midazolam para analgesia pós-operatória em crianças submetidas a extração dentária sob anestesia geral.

Resultado: Este estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e centro único investigou a eficácia analgésica pós-operatória de tramadol em gotas quando administrado em conjunto ao midazolam pré-operatório em crianças submetidas à cirurgia dentária significativa. Com base em ambos, analgesia satisfatória e nenhuma necessidade de medicação de resgate nas duas primeiras horas de pós-operatório, tramadol foi significativamente superior ao placebo. É importante ressaltar que a analgesia foi obtida sem qualquer efeito na saturação de oxigênio da hemoglobina, e ambos os regimes foram igualmente bem tolerados. Assim, tramadol adicionado ao midazolam é seguro e eficaz em crianças submetidas a cirurgia de extração dentária extensiva.

Publicado em: Roelofse and Payne, 1999.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA-01-27:

Desenho: Os efeitos respiratórios do tramadol em crianças sob anestesia com halotano – Uma comparação duplo-cega, controlada por placebo com petidina.

Número de pacientes: N=88 e N_T=44

Idade: 1-10 anos

Dose de cloridrato de tramadol: Tramadol 1 mg/kg, 2mg/kg dose única

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f5c5efde-9136-4515-81fe-26739a2049d3.pdf Página 1955 de 7280

Via de administração: I.V.
Controles: Placebo i.v. ou petidina
Objetivo Primário: Determinação da propensão de tramadol para induzir depressão respiratória em relação à petidina e ao placebo (soro fisiológico normal) + Observação de recuperação pós-operatória e alívio da dor.
Resultados: Administração intravenosa de tramadol (1 mg/kg de peso corporal- analgesicamente equipotente à dose de petidina – ou 2 mg/kg de peso corporal- duas vezes mais potente que a dose de petidina) tem um efeito significativamente menos pronunciado no sistema respiratório do que a petidina numa dose de 1 mg/kg de peso corporal.
Publicado em: Boesenberg and Ratcliffe, 1998.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA-PCP-1
Desenho: Estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, para comparar a eficácia analgésica e a segurança do tramadol e da morfina ambos via intravenosa no tratamento da dor pós-operatória em crianças.
Número de pacientes: N=150 e N_T=104
Idade: 2-8 anos
Dose de cloridrato de tramadol: Tramadol 1-2mg/kg dose única
Via de administração: I.V.
Controle: Morfina 0,1-0,2 mg/kg i.v.
Objetivo Primário: Avaliar a eficácia analgésica e tolerabilidade do tramadol e morfina administradas via intravenosa para o tratamento da dor pós-operatória após cirurgia abdominal ou urológica em crianças.
Resultados: Os resultados mostraram que tramadol e morfina demonstraram ser analgésicos eficazes e seguros na dor pós-operatória em crianças. Ao utilizar a Escala Objetiva da Dor, uma hora após o *bolus* inicial de medicação do estudo, 93,5% dos pacientes tratados com morfina e 77,9% dos pacientes tratados com tramadol responderam ao tratamento.
O estudo mostrou que a dose inicial ótima do *bolus* para crianças deve ser superior a 1mg de tramadol por kg de peso corporal. O peso corporal ajustado ao consumo total de tramadol versus morfina foi de 10,9 : 1. Como a dosagem máxima do medicamento em questão foi pré-definida neste estudo, a razão referente às dosagens equianalgésicas para tramadol e morfina podem ser ligeiramente maior. Além disso, o estudo demonstrou que tramadol proporcionou alívio adequado da dor nas crianças que são muito ou pouco metabolizadoras.
Publicado em: Habre et al., 2002.

Ensaio clínico: 078N3-404
Desenho: Estudo centro único, duplo-cego com dois grupos paralelos, investiga a eficácia e segurança da nalbufina em comparação com tramadol na dor pós-operatória após a cirurgia em crianças.
Número de pacientes: N=60 e N_T=30
Idade: 1-10 anos
Dose de cloridrato de tramadol: Tramadol 0,75-1mg/k; máximo 6 doses/24h
Via de administração: I.M.
Controle: Nalbufina I.M.
Objetivo primário: Avaliar intensidade da dor e padrão do sono.
Resultados: A intensidade da dor e padrão do sono mostraram mudanças significativas nos valores médios durante as primeiras horas após a injeção. Enquanto a intensidade da dor não diferiu entre os grupos de tratamento, o padrão do sono do grupo da nalbufina foi significantemente diferente do grupo paralelo: 2 horas após a injeção havia mais pacientes adormecidos no grupo tratado com nalbufina. A eficácia clínica (tolerância) foi considerada boa/excelente em 80% (78%) dos pacientes (não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento).
Publicado em: Schaeffer, et al., 1986.

Ensaio clínico: FO-BM-210:
Desenho: Duplo-cego, não-controlado, investigação clínica do efeito e segurança do tramadol em administração pediátrica pós-operatória.
Número de pacientes: N=40 e N_T=40
Idade: 2-7 anos
Dose de cloridrato de tramadol: Tramadol 1mg/kg; 2 mg/kg, dose única + reinjeção se necessário (máx 6 h)
Via de administração: I.V.
Controle: Não
Objetivo Primário: Estudo para determinar a dose relacionada ao peso para tramadol em faixa etária definida (2-7 anos).
Resultados: A dose intravenosa do tramadol HCL de 2 mg/kg forneceu eficácia analgésica superior em comparação à dose de 1 mg/kg.
Publicado em: Schaeffer et al., 1989.

Ensaio clínico: TRAM-PEDS-005
Desenho: Estudo duplo-cego, randomizado, dose-única, multicêntrico, não-controlado.
Número de pacientes: N=80 e N_T=80
Idade: 7-16 anos
Dose de cloridrato de tramadol: Tramadol 1mg/kg; 2 mg/kg, dose única
Via de administração: Oral
Controle: Não
Objetivo Primário: Segurança e eficácia analgésica de comprimidos de tramadol HCL 50 mg (administrados em doses únicas orais de 1 mg/kg ou 2 mg/kg) em 81 crianças e adolescentes de 7 a 16 anos com dor pós-cirúrgica que estavam prontos para a transição da analgesia com morfina para analgesia oral.
Resultados: O grupo de 2 mg/kg exigiu aproximadamente metade da analgesia de resgate do que o grupo de 1 mg/kg (P = 0,006). Tramadol de 1 ou 2 mg/kg como dose oral única demonstrou um efeito de variação da dose quando cada grupo teve acesso irrestrito a analgesia de resgate nessa população de crianças de 7 a 16 anos de idade. Tramadol parece ser eficaz e bem tolerada nessa população pediátrica.
Publicada em: Finkel et al., 2002.

Ensaio clínico: FO-BM-253:
Desenho: Estudo clínico randomizado e aberto para comparar a eficácia e segurança de tramadol 2 mg/kg em relação a petidina 1 mg/kg e a Nalbufina 0,1 mg/kg em crianças com dor pós-operatória após cirurgia abdominal inferior.
Número de pacientes: N=75 e N_T=25
Idade: 2-12 anos
Dose de cloridrato de tramadol: Tramadol 2 mg/kg (doses repetidas até 4 mg/kg)
Via de administração: I.M.
Controle: Petidina e nalbufina
Objetivo Primário: Determinação da porcentagem de pacientes sem dor ou com dor leve através da escala verbal da dor (VRS) 60 minutos após o início do tratamento analgésico.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f5c5efde-9136-4515-81fe-26739a2049d3.pdf Página 1956 de 7280

Resultados: Todos os 75 pacientes responderam e apresentaram leve ou nenhuma dor 60 minutos depois de começar o tratamento analgésico. Tramadol 2 mg/kg parece ser um analgésico eficaz e bem tolerado em crianças com dor pós-operatória.
Publicado em: Barsoum, 1995.

Ensaio clínico: FO-BM-274
Desenho: Estudo aberto, multicêntrico sobre a eficácia e segurança do cloridrato de tramadol no manejo da dor pós-operatória e outras condições de dor aguda em crianças (queimaduras, fraturas, trauma).
Número de pacientes: N=65 e N_T=65
Idade: 1-14 anos
Dose de cloridrato de tramadol: Tramadol 0,89 - 2,08 mg/kg (até 5 doses, 1 indivíduo com 8 doses)
Via de administração: I.V.
Controle: Não
Objetivo Primário: Avaliar a eficácia analgésica através da escala verbal da dor (VRS) e a segurança do tramadol.
Resultados: O alívio da dor foi avaliado como "muito bom" ou "bom" em 46 pacientes (83,6%) no controle da dor pós-operatória em 7 avaliações durante 6 horas após a primeira aplicação de tramadol. O alívio da dor foi avaliado como "fraco" em 7 pacientes (12,7%) para uma das sete avaliações. Em um paciente (1,8%) o alívio da dor foi avaliado como "fraco" 30 e 60 minutos depois da primeira administração de tramadol e em 1 paciente o alívio da dor foi avaliado como "fraco" 4 horas depois da primeira administração do tramadol e como "sem efeito" depois de 8 horas.
Publicado em: Não publicado no domínio público.

Ensaio clínico: TRAM-PEDS-008
Desenho: Estudo aberto não controlado.
Número de pacientes: N=113 e N_T=113
Idade: 6-16 anos
Dose de cloridrato de tramadol: Tramado 1-2 mg/kg até 30 dias
Via de administração: Oral
Controle: Não
Objetivo Primário: Determinar o perfil de segurança da terapia com tramadol oral para dor com 7 a 30 dias de duração em crianças.
Resultado: Tramadol foi bem tolerado por crianças de 7-16 anos com uma variedade de condições dolorosas por 7- 30 dias de duração. Os eventos adversos foram considerados pelos investigadores de forma geral com gravidade leve ou moderada.
Publicado em: Rose et al., 2003.

Ensaio clínico: WIS-AL-TRA86-04-95:
Desenho: Ensaio clínico aberto, não-comparativo, de dois centros, para determinar a eficácia analgésica e a segurança do tramadol em crianças com dor pós-operatória.
Número de pacientes: N=40 e N_T=40
Idade: 5-12 anos
Dose de cloridrato de tramadol: Tramado 2 mg/kg (doses repetidas até 8 mg/kg por dia)
Via de administração: I.V. ou Oral
Controle: Não
Objetivo Primário: Determinar a eficácia analgésica através da escala verbal da dor ou da escala visual analógica relacionada a dor (VRS/VAS) e segurança do tramadol.
Resultados: Tramadol é seguro e efetivo no tratamento da dor pós-operatória em crianças.
Publicado em: Não publicado no domínio público.
O perfil de segurança de tramadol foi similar em pacientes adultos e pediátricos (idades de 1 à 17 anos) (vide Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Referências bibliográficas
Barsoum. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Tramadol, Pethidine and Nalbuphine in Children with Postoperative Pain. 1995
Boesenberg and Ratcliffe. The respiratory effects of tramadol in children under halothane anaesthesia; 1998
Finkel, et al., An Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Oral Tramadol Hydrochloride Tablets for the Treatment of Postsurgical Pain in Children. 2002
Habre, et al., Comparison of the analgesic efficacy and safety of tramadol and morphine in postoperative pain in children. 2002
Roelofse and Payne. Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. 1999
Rose, et al., Oral tramadol for the treatment of pain of 7-30 days' duration in children. 2003
Schaeffer et al., Investigation of Tramadol for postoperative analgesia in children. 1989
Schaeffer; et al., Nalbuphine and Tramadol for the Control of Postoperative Pain in Children. 1986

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas
Grupo farmacoterapêutico: outros opioides. Código ATC: N02 AX02.
O tramadol é um analgésico opioide de ação central. É um agonista puro não-seletivo dos receptores opioides μ (mi), δ (delta) e κ (kappa), com uma afinidade maior pelo receptor μ(mi). Outros mecanismos que contribuem para o efeito analgésico de tramadol são a inibição da recaptação neuronal de noradrenalina e o aumento da liberação de serotonina.
O tramadol tem um efeito antitussígeno. Em contraste com a morfina, as doses analgésicas de tramadol em uma ampla faixa não apresentam efeito depressor sobre o sistema respiratório. Também, a motilidade gastrintestinal é menos afetada. Os efeitos no sistema cardiovascular tendem a ser leves. Foi relatado que a potência de tramadol é 1/10 a 1/6 da potência da morfina.

Propriedades Farmacocinéticas
Após administração intramuscular em humanos, tramadol é rápido e completamente absorvido: o pico médio de concentração sérica (Cmax) é atingido após 45 minutos, e a biodisponibilidade é quase 100%. Em humanos cerca de 90% de tramadol é absorvido após administração oral (cloridrato de tramadol cápsulas). A meia-vida de absorção é 0,38 ± 0,18 h.
Uma comparação das áreas sob as curvas de concentração sérica de tramadol (AUC) após administração oral e i.v. mostra uma biodisponibilidade de 68 ± 13% para cloridrato de tramadol cápsulas. Comparado com outros analgésicos opioides a biodisponibilidade absoluta de cloridrato de tramadol cápsulas é extremamente alta.
Picos de concentração sérica são atingidos após 2 horas da administração de cloridrato de tramadol cápsulas.
A farmacocinética de cloridrato de tramadol comprimidos e solução oral, não é significantemente diferente daquela de cloridrato de tramadol cápsulas com respeito à extensão da biodisponibilidade como medida pela AUC. Há uma diferença de 10% na Cmax entre cloridrato de tramadol cápsulas e cloridrato de tramadol comprimidos. O tempo para atingir a Cmax foi 1 hora para cloridrato de tramadol solução oral, 1,5 horas para cloridrato de tramadol comprimidos
e 2,2 horas para cloridrato de tramadol cápsulas refletindo a rápida absorção das formas líquidas orais.
O tramadol apresenta uma alta afinidade tecidual (Vd,β(beta) = 203 ± 40 L) e cerca de 20% liga-se às proteínas plasmáticas.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f5c5efde-9136-4515-81fe-26739a2049d3.pdf Página 1957 de 7280

O tramadol atravessa as barreiras placentária e hematoencefálica. Pequenas quantidades de tramadol e do derivado O-desmetil são encontradas no leite materno (0,1% e 0,02%, da dose aplicada respectivamente).
A inibição das isoenzimas CYP3A4 e/ou CYP2D6 envolvidas na biotransformação de tramadol pode afetar a concentração plasmática de tramadol ou seus metabólitos ativos. Até o momento, não foram observadas interações clinicamente relevantes.
O tramadol e seus metabólitos são quase completamente excretados via renal. A excreção urinária cumulativa é 90% da radioatividade total da dose administrada.
A meia-vida de eliminação t1/2,ß é de aproximadamente 6 horas, independentemente do modo de administração. Em pacientes com mais de 75 anos de idade, pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1,4. Em pacientes com cirrose hepática, as meias-vidas de eliminação são de 13,3 ± 4,9 h (tramadol) e 18,5 ± 9,4 h (O- desmetiltramadol); em um caso extremo, determinou-se 22,3 h e 36 h, respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina < 5 mL/minuto), os valores foram 11 ± 3,2 h e 16,9 ± 3 h; em um caso extremo 19,5 h e 43,2 h, respectivamente.
Em humanos, o tramadol é metabolizado principalmente por N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glucurônico. Somente o O- desmetiltramadol é farmacologicamente ativo. Há diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os outros metabólitos. Até o momento, onze metabólitos foram detectados na urina. Experimentos em animais demonstraram que O- desmetiltramadol é 2-4 vezes mais potente do que o fármaco inalterado. A meia-vida t1/2,β (6 voluntários sadios) é de 7,9 h (5,4 – 9,6 h), bastante similar à meia-vida de tramadol.
O tramadol tem um perfil farmacocinético linear dentro da faixa de dose terapêutica.
A relação entre concentrações séricas e o efeito analgésico é dose-dependente, mas varia consideravelmente em casos isolados. Uma concentração sérica de 100-300 ng/mL é usualmente eficaz.

População pediátrica
Uma visão geral dos estudos farmacocinéticos em pacientes pediátricos realizados no desenvolvimento do tramadol é fornecida na Tabela 1.
A farmacocinética do tramadol e do O-desmetiltramadol após administração oral de dose única e de doses múltiplas a indivíduos com idades entre 7 e 16 anos revelou-se semelhante à dos adultos
(vide Tabela 2).
A farmacocinética do tramadol e do O-desmetiltramadol após a administração intravenosa de dose única a indivíduos com idades entre 1 ano e 8 anos foi geralmente semelhante à dos adultos quando ajustada a dose pelo peso corporal, com uma maior variabilidade entre indivíduos na população pediátrica (vide Tabelas 1 e 2).
Recomenda-se o uso de uma dosagem relacionada com o peso corporal para a administração de tramadol na faixa etária de 1 a 12 anos (vide Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).
Em crianças com menos de 1 ano de idade, a farmacocinética do tramadol e do O-desmetiltramadol foi investigada, mas não foi totalmente caracterizada. Informações de estudos que incluem essa faixa etária indicam que a taxa de formação de O-desmetiltramadol via CYP2D6 aumenta continuamente em neonatos. Supõe-se que os níveis adultos da atividade do CYP2D6 sejam atingidos por volta de 1 ano de idade. Além disso, sistemas de glucuronidação imaturos e função renal imatura podem resultar em lenta eliminação e acúmulo de O-desmetiltramadol em crianças com menos de 1 ano de idade. A administração de tramadol a crianças menores de 1 ano não é indicada.

Tabela 1: Estudos clínicos realizados no desenvolvimento com resultados farmacocinéticos para tramadol em população pediátrica

Fonte	Idade	Dose e via de administração de cloridrato de tramadol	Número de indivíduos	Regime e duração
WIS-AL-TRA-PCP1	2-8 anos	1-2 mg/kg i.v.	104	Dose única[a]
TRAM-PEDS- 001 / TRAM-PEDS- 006	7-16 anos	1-2 mg/kg p.o	38	Dose única
TRAM-PEDS- 007	8-15 anos	1-2 mg/kg p.o	17b	4 vezes ao dia (a cada 6h), 3 dias[c].

i.v. = intravenoso
p.o. = oral
[a] Amostragem esparsa.
[b] Número de sujeitos disponíveis para avaliação farmacocinética.
[c] Ensaio de múltiplas doses sem perfis completos de tempo de concentração sérica.

Tabela 2: Clearance e meia-vida de tramadol e O-desmetiltramadol em indivíduos pediátricos e adultos após administração oral ou intravenosa

Administração oral[a]	7-11 anos Média (SD)		12-16 anos Média (SD)		Adultos Média (SD)	
	Mulher (N=7)	Homem (N=8)	Mulher (N=9)	Homem (N=13)	Mulher (N=10)	Homem (N=8)
Tramadol						
Cl/F/w [mL/min·kg]	10,66 (1,48)	15,37 (4,20)	14,71 (4,10)	12,24 (7,85)	7,93 (2,62)	10,72 (2,04)
$t_{1/2}$ (h)	5,07 (0,71)	4,47 (0,99)	4,87 (0,72)	5,37 (1,31)	5,30 (1,03)	4,92 (0,49)
O-desmetiltramadol						
Cl/F/w [mL/min·kg]	45,5 (14,5)	62,3 (24,3)	38,0 (14,6)	39,4 (22,9)	NA	NA
$t_{1/2}$ (h)	6,45 (1,35)	5,28 (1,50)	5,50 (0,60)	7,51 (1,99)	NA	NA

Administração intravenosa[b]	Adultos Média (SD) (N=18)
Tramadol	
Clot [mL/min·kg]	7,02 (1,61)
t1/2 [h]	5,73 (1,11)
O-desmetiltramadol	
t1/2 [h]	6,65 (0,99)

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f5c5efde-9136-4515-81fe-26739a2049d3.pdf Página 1958 de 7280

[a] Fontes para os dados de administração oral: grupo etário 7-11 anos e 12-16 anos TRAM-PEDS- 001 / TRAM-PEDS-006; adultos TRAMAP PHI 002, valores normalizados pela dose.
[b] Fontes para dados de administração intravenosa:; adultos FO-PK395. Os dados são ajustados em cada caso para a mesma dose de tramadol 2 mg/kg.
Cl/F/w = clearance oral corrigido pelo peso
C_{lot} = clearance total
NA = não disponível
N = número de sujeitos
SD = desvio padrão
t1/2 = meia-vida de eliminação terminal

Dados de Segurança Pré-Clínicos
Após a administração repetida oral e parenteral de tramadol por 6-26 semanas em ratos e cães, e após administração oral por 12 meses em cães, testes hematológicos, clínico- químicos e histológicos não demonstraram evidências de alterações relacionadas à substância. Somente ocorreram manifestações no sistema nervoso central após doses altas, consideravelmente acima da dose terapêutica (agitação, salivação, espasmos e redução do ganho de peso). Ratos e cães toleraram doses orais de 20 mg/kg e 10 mg/kg de peso corpóreo, respectivamente, e cães toleraram doses retais de 20 mg/kg de peso corpóreo, sem qualquer reação.
Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de tramadol causaram toxicidade materna e aumento da mortalidade neonatal. Os problemas com a prole foram distúrbios de ossificação e retardo na abertura vaginal e dos olhos. A fertilidade masculina e feminina não foi afetada nos estudos toxicológicos necessários para o registro do cloridrato de tramadol. Dados publicados sugerem uma influência desfavorável do tramadol na função sexual e testicular masculina de roedores, resultando em potenciais prejuízos na fertilidade. Em coelhos, foi relatada toxicidade materna em doses superiores a 125 mg/kg e anomalias esqueléticas na prole.
Em alguns testes 'in vitro', houve evidência de efeitos mutagênicos. Estudos 'in vivo' não demonstraram tais efeitos. Até o momento, tramadol pode ser classificado como não- mutagênico.
Foram realizados estudos quanto ao potencial tumorigênico do cloridrato de tramadol em ratos e camundongos. O estudo em ratos, não demonstrou evidência de aumento na incidência de tumores devido a essa substância. No estudo em camundongos, houve uma incidência aumentada de adenomas de células hepáticas em animais machos (aumento dose-dependente, não significativo a partir de 15 mg/kg) e um aumento nos tumores pulmonares em fêmeas de todos os grupos de doses (significativo, mas não dose-dependente).

4. CONTRAINDICAÇÕES
O cloridrato de tramadol é contraindicado:
- em pacientes que apresentam hipersensibilidade a tramadol ou a qualquer componente da fórmula;
- nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides ou outros medicamentos psicotrópicos;
- em pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias;
- em pacientes com epilepsia não-controlada adequadamente com tratamento;
- para uso no tratamento de abstinência de narcóticos.

Gravidez e amamentação
Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez.
O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
O cloridrato de tramadol deve ser usado com cautela nas seguintes condições: pacientes com dependência de opioides; com ferimentos na cabeça; choque, distúrbio do nível de consciência de origem não estabelecida, pacientes com distúrbios da função respiratória ou do centro respiratório; pressão intracraniana aumentada.
O cloridrato de tramadol deve somente ser usado com cautela nos pacientes sensíveis aos opioides.
Foram relatadas convulsões em pacientes recebendo tramadol nas doses recomendadas. O risco pode aumentar quando as doses de cloridrato de tramadol excederem a dose diária máxima recomendada (400 mg). O cloridrato de tramadol pode elevar o risco de convulsões em pacientes tomando concomitantemente outras medicações que reduzam o limiar para crises convulsivas. Pacientes com epilepsia, ou aqueles susceptíveis a convulsões, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstâncias inevitáveis.

Tolerância e transtorno por uso de opioides (abuso e dependência)
A tolerância, a dependência física e psicológica e o transtorno por uso de opioides (TUO) podem se desenvolver após a administração repetida de opioides. Uma dose mais alta e uma duração mais longa do tratamento com opioides podem aumentar o risco de desenvolvimento de TUO. O abuso ou uso indevido intencional de opioides podem resultar em overdose e/ou morte. O risco de desenvolver TUO é maior em pacientes com histórico pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de transtornos por uso de substâncias (incluindo transtorno por uso de álcool), em usuários atuais de tabaco ou em pacientes com histórico pessoal de outros transtornos de saúde mental (por exemplo, depressão maior, ansiedade e transtornos de personalidade).
Antes de iniciar e durante o tratamento com cloridrato de tramadol, os objetivos e um plano de descontinuação devem ser acordados com o paciente (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Antes e durante o tratamento, o paciente também deve ser informado sobre os riscos e sinais de TUO. Se esses sinais ocorrerem, o paciente deve ser aconselhados a entrar em contato com o médico.
O paciente precisará ser monitorado quanto aos sinais de comportamento de busca de medicamentos (por exemplo, solicitações muito precoces de renovação de prescrição). Isso inclui a revisão de opioides concomitantes e drogas psicoativas (como benzodiazepínicos). Para pacientes com sinais e sintomas de TUO, deve-se considerar a possibilidade de consultar um especialista em dependência.
O cloridrato de tramadol não é indicado como substituto em pacientes dependentes de opioides. Embora o tramadol seja um agonista opioide, tramadol não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina.

Distúrbios de respiração associados ao sono
Os opioides podem causar distúrbios respiratórios associados ao sono, incluindo a apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada ao sono. O uso de opioides aumenta o risco de ACS de forma dose-dependente. Em pacientes que apresentam ACS, considere diminuir a dosagem total de opioides.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas
Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas no início do tratamento, quando a dose é alterada, quando ele mudar de outro analgésico para este medicamento, se ele também usa outros medicamentos que agem no cérebro ou se consumir álcool, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f5c5efde-9136-4515-81fe-26739a2049d3.pdf Página 1959 de 7280

Mesmo quando administrado de acordo com as instruções, tramadol pode causar efeitos tais como sonolência e tontura e, portanto, pode prejudicar as reações de motoristas e operadores de máquinas. Isto se aplica particularmente em conjunção com outras substâncias psicotrópicas, particularmente álcool.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas. Portanto tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez.
O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência no neonato.
O cloridrato de tramadol é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Durante a lactação deve-se considerar que cerca de 0,1% da dose materna de tramadol é secretada no leite. Tramadol não é recomendado durante a amamentação. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única administração de cloridrato de tramadol.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

A vigilância pós comercialização não sugere um efeito de tramadol sobre a fertilidade (vide informações adicionais na Seção "3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS", subitem "Dados de Segurança Pré-Clínicos").

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O cloridrato de tramadol não deve ser combinado com inibidores da MAO.
Em pacientes tratados com inibidores da MAO nos 14 dias antes do uso do opioide petidina foram observadas interações com risco de vida no sistema nervoso central, função respiratória e cardiovascular. As mesmas interações com inibidores da MAO não podem ser descartadas durante o tratamento com cloridrato de tramadol.

Medicamentos de ação central/depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool e narcóticos
O uso concomitante de cloridrato de tramadol com medicamentos sedativos, como benzodiazepínicos ou outros depressores respiratórios ou do SNC (outros opioides, antitussígenos ou tratamentos de substituição, barbitúricos, antipsicóticos, anti-histamínicos H1, álcool) aumenta o risco de depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito depressor aditivo do SNC (vide Seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).
O uso concomitante de cloridrato de tramadol com gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) pode resultar em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, coma ou morte.
Portanto, se for tomada a decisão de prescrever cloridrato de tramadol concomitantemente com depressores respiratórios ou do SNC, a menor dose eficaz de cloridrato de tramadol deve ser usada, e a duração do tratamento concomitante deve ser a mais curta possível.
Os resultados dos estudos de farmacocinética demonstraram até o momento que na administração prévia ou concomitante de cimetidina (inibidor enzimático) não é comum ocorrerem interações clinicamente relevantes. A administração prévia ou simultânea de carbamazepina (indutor enzimático) pode reduzir o efeito analgésico e a duração da ação.

Anticolinérgicos
A administração concomitante de opioides com anticolinérgicos ou medicamentos com atividade anticolinérgica pode resultar em aumento dos efeitos adversos anticolinérgicos.
O cloridrato de tramadol pode induzir convulsões e aumentar o potencial de causar convulsões dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da receptação de serotonina e norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outros fármacos que diminuem o limiar para crises convulsivas (tais como bupropiona, mirtazapina, tetraidrocanabinol).
O uso terapêutico concomitante de tramadol e drogas serotoninérgicas, tais como inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibidores da receptação de serotonina- norepinefrina, inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos e mirtazapina pode causar toxicidade de serotonina. A síndrome da serotonina é possível quando um dos seguintes é observado:
- clônus espontâneo
- clônus induzível ou ocular com agitação ou diaforese
- tremor e hiperreflexia
- hipertonia e temperatura corporal > 38°C e clônus induzível ou ocular.

Após a interrupção de medicamentos serotoninérgicos, geralmente observa-se uma melhora rápida. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.
O tratamento com tramadol concomitante com derivados cumarínicos (varfarina) deve ser cuidadosamente monitorado, devido a relatos de aumento no tempo de protrombina (INR) com maior sangramento e de equimoses em alguns pacientes.
Outros fármacos inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-demetilação) e provavelmente também do metabólito ativo O-demetilado. A importância clínica de tal interação não foi estudada.
Em um número limitado de estudos a aplicação pré ou pós-operatória do antiemético antagonista 5-HT3 ondansetrona aumentou a necessidade de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 °C). Proteger da luz e umidade.
Aspectos físicos: blíster de alumínio plástico âmbar contendo 10 cápsulas.
Características organolépticas: cápsula rosa/rosa, sabor e 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.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f5c5efde-9136-4515-81fe-26739a2049d3.pdf Página 1960 de 7280

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
A menor dose efetiva para analgesia deve geralmente ser selecionada. A dose total diária de 400 mg de cloridrato de tramadol não deve ser excedida, exceto em circunstâncias clínicas especiais.

Objetivos do tratamento e descontinuação
Antes de iniciar o tratamento com cloridrato de tramadol, uma estratégia de tratamento, incluindo duração e objetivos, e um plano para o término, devem ser acordados com o paciente, de acordo com as diretrizes de controle da dor. Durante o tratamento, deve haver contato frequente entre o médico e o paciente para avaliar a necessidade de continuação, considerar a descontinuação ou ajustar as dosagens, se necessário. Quando um paciente não precisar mais da terapia com cloridrato de tramadol, pode ser aconselhável reduzir a dose gradualmente para evitar sintomas de abstinência. Na ausência de controle adequado da dor, a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão da doença subjacente deve ser considerada (vide Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
Podem ocorrer sintomas de abstinência após a interrupção abrupta do tratamento com opioides (vide Seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).
A menos que prescrito de outra forma, cloridrato de tramadol deve ser administrado como segue:

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:
50 – 100 mg de cloridrato de tramadol a cada 4 ou 6 horas.
Crianças:
Devido a sua alta dosagem, as cápsulas não devem ser utilizadas em crianças abaixo de 12 anos de idade.
Método de administração
As cápsulas devem ser engolidas inteiras, não partidas ou mastigadas, com líquido suficiente, com ou sem alimento.

O cloridrato de tramadol cápsulas não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Pacientes idosos
O ajuste de dose não é usualmente necessário em pacientes até 75 anos sem manifestação clínica de insuficiência hepática ou renal. Em pacientes idosos acima de 75 anos a eliminação pode ser prolongada. Portanto, se necessário, o intervalo entre as doses deve ser aumentado de acordo com os requerimentos do paciente.

Pacientes com insuficiência renal/diálise e hepática
Em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática a eliminação de tramadol é atrasada. Nestes pacientes deve-se considerar o uso de intervalos maiores entre as doses de acordo com os requerimentos dos pacientes.

Duração do Tratamento
Tramadol não deve sob nenhuma circunstância ser administrado por mais tempo que o absolutamente necessário. Se for necessário tratamento prolongado da dor devido à natureza e gravidade da doença, então monitoramento regular e cuidadoso deve ser feito (se necessário com interrupções no tratamento) para estabelecer se e em que extensão tratamento adicional é necessário.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas mais comumente relatadas são náusea e tontura, ambas ocorrendo em mais que 10% dos pacientes.
As frequências são definidas como:
Reação muito comum: ≥ 10%
Reação comum: ≥1% e <10%
Reação incomum: ≥0,1% e < 1%
Reação rara: ≥ 0,01% e < 0,1%
Reação muito rara: < 0,01%
Desconhecida: não pode ser estimada pelos dados disponíveis

Transtornos cardíacos
Incomum: regulação cardiovascular (palpitação, taquicardia). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.
Rara*:* bradicardia.
Investigações
Rara: aumento na pressão sanguínea
Transtornos vasculares
Incomum*:* regulação cardiovascular (hipotensão postural ou colapso cardiovascular). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.
Transtornos endócrinos
Casos de SIADH (síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético) foram relatados na literatura, embora uma relação causal para tramadol não tenha sido estabelecida.
Transtornos de metabolismo e nutrição:
Rara*:* alterações no apetite.
Desconhecida: hipoglicemia
Casos de hiponatremia foram relatados na literatura, embora uma relação causal para tramadol não tenha sido estabelecida.
Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino
Rara*:* depressão respiratória, dispneia.
Se as doses recomendadas forem excedidas consideravelmente e outras substâncias depressoras centrais forem administradas concomitantemente, depressão respiratória pode ocorrer.
Foi relatada piora de asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.
Desconhecida*:* síndrome da apneia central do sono.
Transtornos do sistema nervoso
Muito comum*:* tontura.
Comum: dor de cabeça, sonolência.
Rara*:* transtornos da fala, parestesia, tremor, convulsão, contrações musculares involuntárias, coordenação anormal, síncope.
Convulsão ocorreu principalmente após a administração de altas doses de tramadol ou após o tratamento concomitante com fármacos que podem diminuir o limiar para crise convulsiva
Transtornos psiquiátricos
Rara: alucinação, confusão, distúrbios do sono, delírios, ansiedade e pesadelos.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f5c5efde-9136-4515-81fe-26739a2049d3.pdf Página 1961 de 7280

Reações adversas psíquicas podem ocorrer após administração de tramadol, podendo variar individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade do paciente e duração do tratamento). Esses efeitos incluem alteração no humor (geralmente euforia, ocasionalmente disforia), alterações em atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por ex.: comportamento de decisão, problemas de percepção). Pode ocorrer dependência da droga. Os sintomas das reações de abstinência, similares àquelas ocorrendo durante a retirada de opiáceos, podem ocorrer como segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e sintomas gastrointestinais. Outros sintomas que foram vistos muito raramente com a descontinuação de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesias, zumbido e sintomas não usuais do SNC (como confusão, ilusões, despersonalização, desrealização, paranoia).

Transtornos do olho
Rara: miose, midríase, visão turva.
Transtornos gastrintestinais
Muito comum: náusea.
Comum: constipação, boca seca, vômito.
Incomum: ânsia de vômito, desconforto gastrintestinal (uma sensação de pressão no estômago, distensão abdominal), diarreia.
Transtornos da pele e tecidos subcutâneos
Comum*:* hiperidrose.
Incomum*:* reações dérmicas (por ex.: prurido, 'rash', urticária).
Transtornos músculo-esqueléticos e dos tecidos conectivos
Rara*:* fraqueza motora.
Transtornos hepatobiliares
Em poucos casos isolados foi relatado aumento nos valores das enzimas hepáticas em associação temporal com uso terapêutico de tramadol.
Transtornos do trato urinário e renal
Rara*:* distúrbios de micção (disúria e retenção urinária).
Transtornos do sistema imune
Rara*:* reações alérgicas (como dispneia, broncoespasmo, tosse, edema angioneurótico) e anafilaxia.
Transtornos gerais e condições do local de administração
Comum*:* fadiga
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Sintomas
Em princípio, no caso de intoxicação com tramadol, são esperados sintomas similares aos de outros analgésicos de ação central (opioides). Estes incluem em particular miose, vômito, colapso cardiovascular, distúrbios de consciência podendo levar ao coma, convulsões, depressão respiratória até parada respiratória e morte.
Tratamento
Aplicar medidas de emergência gerais. Manter aberta a via respiratória (aspiração!), manter a respiração e circulação dependendo dos sintomas. O antídoto no caso de depressão respiratória causada pelo tramadol é a naloxona. Em experimentos animais a naloxona não apresentou efeito no caso de convulsões. Em tais casos, deve-se administrar diazepam intravenosamente.
No caso de intoxicações com as formulações orais, a descontaminação gastrointestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica é recomendada somente dentro de 2 horas após a ingestão de tramadol. A descontaminação gastrointestinal mais tarde pode ser útil no caso de intoxicação com quantidades excepcionalmente grandes ou formulações de liberação prolongada.
Tramadol é minimamente eliminado do soro por diálise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com cloridrato de tramadol apenas com hemodiálise ou hemofiltração não é apropriado para desintoxicação.

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

DIZERES LEGAIS
Registro: 1.1343.0174
Farm. Resp.: Dr. Renato Silva
CRF-MG: n° 10.042

Registrado e produzido por:
HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Rod BR 262 - Km 12,3, Borges /Sabará - MG
CEP: 34.735-010
CNPJ: 19.570.720/0001-10

Ou

Produzido por:
HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.
Montes Claros – MG

SAC 0800 031 1133

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 04/10/2024.

Rev.05

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/f5c5efde-9136-4515-81fe-26739a2049d3.pdf Página 1962 de 7280

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**
25/03/2014	0220281/14-6	10459 – GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização conforme Bula Padrão disponibilizada pela ANVISA em 02/10/2013.	VP/VPS	50 mg/cap: Caixa contendo 500 cápsulas.
28/03/2016	1419414/16-7	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização conforme Bula Padrão disponibilizada pela ANVISA em 13/11/2015.	VPS	50 mg/cap: Cartucho contendo 10 cápsulas.
07/07/2016	2041610/16-5	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Correção das informações de concentração no item “Composição”. - Correção da informação da faixa de restrição de uso.	VPS	50 mg/cap: Caixa contendo 500 cápsulas.
05/10/2016	2359394/16-6	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Correção das informações presente no item de Dizeres legais.	VPS	50 mg/cap: -Caixa contendo 500 cápsulas. -Cartucho contendo 10 cápsulas.
08/02/2021	0513919/21-8	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme texto de Bula Padrão. - Reações adversas.	VPS	50 mg/cap: -Caixa contendo 500 cápsulas. -Cartucho contendo 10 cápsulas.
30/07/2021	2972408/21-7	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme texto de Bula Padrão.	VPS	50 mg/cap: -Caixa contendo 500 cápsulas. -Cartucho contendo 10 cápsulas.

08/11/2024	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENERICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização de texto de bula conforme bula do medicamento referência; - Adequação do texto de bula à RDC nº 768/2022 e instruções normativas relacionadas.	VPS	50 mg/cap: -Caixa contendo 500 cápsulas. -Cartucho contendo 10 cápsulas.

Consulta Cadastral

Cadastro de Contribuintes de ICMS - Cadesp

IE: 194.163.016.118
CNPJ: 11.195.057/0001-00
Nome Empresarial: AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA

Situação: Ativo
Data da Inscrição no Estado: 02/10/2009
Regime Estadual: RPA
Regime RFB: RPA

Empresa - Geral

Nome Empresarial: AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
Natureza Jurídica: Sociedade Empresária Limitada
Data início da Atividade: 02/10/2009
CNPJ da Matriz: 11.195.057/0001-00

Porte: Demais
Capital Social: R$ 100.000,00
Regime Estadual: NORMAL - REGIME PERIÓDICO DE APURAÇÃO
Data início do regime: 01/11/2018

Regime Especial de IE Única: Não
Regime Especial de IE Única por Município: Não

Participantes

CPF/CNPJ	Nome	Qualificação	Participação no Cap. Social	Data de Entrada
170.325.088-55	CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS	Sócio-Administrador	100,00000 %	09/12/2022

Endereço do Participante

Logradouro: RUA FINLANDIA
Nº: 128
Complemento:
CEP: 18.707-410
Bairro: JARDIM EUROPA I
Município: AVARE
UF: SP

Contato do Participante

Telefone: (14)3133-2601
Fax:
e-mail: AVAREMED@HOTMAIL.COM

Estabelecimento - Geral

Nome Fantasia:
CNPJ: 11.195.057/0001-00
IE: 194.163.016.118
NIRE: 35.6.0053787-0

Data da Inscrição no Estado: 02/10/2009
Data Início da IE: 02/10/2009

Situação Cadastral: Ativo
Ocorrência Fiscal: Ativa

Data Início da Situação: 02/10/2009

Tipo de Unidade: Unidade produtiva

Formas de Atuação: Estabelecimento Fixo

Tributário

Substituto Tributário: Não
CPR: 1200
CPR-ST:

Desde: 02/10/2009
Data Início da CPR: 01/11/2018

CNAE Principal: 46.44-3/01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano
CNAE Secundários: 46.45-1/03 - Comércio atacadista de produtos odontológicos

Data Início do CNAE Prin.: 02/10/2009
Data Início do CNAE Sec.: 06/04/2011

DRT: DRT-07 - BAURU

Posto Fiscal: PF-10 - BAURU

Contabilista

CRC: 1SP261247/O-3
Nome: ROBINSON PLENS LOPES
Data Início do Contabilista no Estabelecimento: 05/10/2017

CPF/CNPJ: 267.333.178-69

Situação Cadastral: ATIVO

Endereço e Contato Preferenciais do Contabilista

Tipo: Comercial

Logradouro: RUA BAHIA
Nº: 2219 **Complemento:** B
CEP: 18.707-000 **Bairro:** ALTO
Município: AVARE **UF:** SP

Telefone: (14)3731-9298 **Fax:**
e-mail: robinson.plens@uol.com.br

Endereço e Contato Não-Preferenciais do Contabilista

Tipo: Residencial

Logradouro: AVENIDA TRES MARIAS
Nº: 180 **Complemento:** 1
CEP: 18.708-040 **Bairro:** VILA TRES MARIAS
Município: AVARE **UF:** SP

Telefone: (14)3732-4410 **Fax:**
e-mail: robinson.plens@uol.com.br

Endereço do Estabelecimento

Logradouro: AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS
Nº: 1686 **Complemento:** LETRA A
CEP: 18.706-240 **Bairro:** COLINA DA BOA VISTA
Município: AVARE **UF:** SP
Referência:
Data de Início do Endereço: 19/10/2023

Contato do Estabelecimento

Telefone 1: (14)3733-2601 **Telefone 2:**
Fax: **e-mail:** AVAREMED@HOTMAIL.COM

Endereço de Correspondência

Logradouro: AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS
Nº: 1686 **Complemento:** LETRA A
CEP: 18.706-240 **Bairro:** COLINA DA BOA VISTA
Município: AVARE **UF:** SP
Referência:

Versão: 4.42.0

Secretaria da Fazenda do Estado de São Paulo

Via Rápida Empresa - VRE
CERTIFICADO DE LICENCIAMENTO INTEGRADO
JUCESP - JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Desenvolvimento Econômico do Estado de São Paulo

Prefeitura do Município de Avaré

Governo do Estado de São Paulo

É importante saber que:

1. Todos os dados e declarações constantes deste documento são de responsabilidade do proprietário do estabelecimento.

2. Somente as atividades econômicas contidas neste comprovante tem o funcionamento autorizado.

3. Quaisquer alterações de dados e/ou de condições que determinem a inscrição nos órgãos e expedição deste documento implica a perda de sua validade e regularidade perante os órgãos, e obriga o empresário e/ou empresa jurídica a revalidar as informações e renovar sua solicitação.

4. Os órgãos envolvidos poderão a qualquer momento fiscalizar ou notificar o interessado a comprovar as restrições e/ou condições supramencionadas no documento, de forma que se não atendidas as notificações, poderá ter início procedimento de apuração de responsabilidades com eventual imposição de multa, interdição do imóvel ou cassação do licenciamento.

5. As taxas devidas de cada órgão deverão ser recolhidas diretamente com os envolvidos e mantidas válidas durante todo o período de vigência do estabelecimento, de acordo com as regras definidas e especificadas pelo órgão.

6. Este documento foi expedido com base no Decreto Estadual 55.660, de 30 de março de 2010 e produz todos os efeitos legais para a autorização do exercício das atividades econômicas nele contidas.

7. Todas as licenças de funcionamento dos órgãos e entidades da Administração Direta e Indireta, bem como do município, se conveniado à REDESIM, estarão contidas neste Certificado. Portanto, não é necessária apresentação de Alvará complementar a este documento.

DADOS DA SOLICITAÇÃO E VALIDADE DESTE DOCUMENTO:

PROTOCOLO/NÚMERO

SPP2330988610

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO

3832497

DATA DA SOLICITAÇÃO

25/11/2024

DATA DE VALIDADE

25/11/2025

DADOS DA EMPRESA

NOME EMPRESARIAL

AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA

CNPJ

11.195.057/0001-00

NATUREZA JURÍDICA

Sociedade Empresária Limitada

Inscrição Municipal

A EMPRESA TERÁ ESTABELECIMENTO?

Sim

FORMA DE ATUAÇÃO

Estabelecimento Fixo

ENDEREÇO DO ESTABELECIMENTO

AVENIDA Gilberto Filgueiras, 1686 LETRA A

Colina da Boa Vista, Avaré - SP CEP: 18706240

ÁREA DO ESTABELECIMENTO 414.50

DADOS DA EMPRESA

ÁREA DO IMÓVEL (ÁREA CONSTRUÍDA) (M²) 641.59

ATIVIDADES ECONÔMICAS LICENCIADAS

4644301 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

ATIVIDADES AUXILIARES LICENCIADAS

Sede

ANÁLISE DE VIABILIDADE

PARECER DA PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE AVARÉ

VÁLIDO PARA A INSCRIÇÃO MUNICIPAL DO IMÓVEL **DATA DE EMISSÃO:** 28/09/2023

TIPO DO IMÓVEL: Número IPTU: 4359027000

RESTRIÇÕES AO EXERCÍCIO DA ATIVIDADE NO LOCAL INDICADO:

CNAE:
4644-3/01-Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

Atividade Estabelecimento:
Sim

»
Atividade permitida no local indicado, desde que atenda as normas gerais e critérios básicos para promoção de acessibilidade das pessoas portadoras de deficiência ou mobilidade reduzida, estabelecidas pela NBR 9050 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), nos termos da Lei nº 1.105/2008.

CNAE:
4645-1/03-Comércio atacadista de produtos odontológicos

Atividade Estabelecimento:
Sim

»
Atividade permitida no local indicado, desde que atenda as normas gerais e critérios básicos para promoção de acessibilidade das pessoas portadoras de deficiência ou mobilidade reduzida, estabelecidas pela NBR 9050 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), nos termos da Lei nº 1.105/2008.

LICENCIAMENTO INTEGRADO

Secretaria de Estado da Saúde / Vigilância Sanitária

Atividade licenciada pelo órgão de vigilância sanitária municipal.

Secretaria de Estado da Segurança Pública / Corpo de Bombeiros

DATA EMISSÃO	NÚMERO DE LICENÇA	VALIDADE
07/11/2023	CLCB 0001094307	07/11/2026

FORAM ASSINADAS AS SEGUINTES DECLARAÇÕES:

» Declaro que o meu estabelecimento encontra-se no interior de uma edificação Licenciada pelo Corpo de Bombeiros, conforme o tipo e o número acima descrito.

» Declaro que a atividade a ser desenvolvida no estabelecimento é compatível com a ocupação aprovada pelo Corpo de Bombeiros para a edificação como um todo.

» Declaro estar ciente de que devo manter os sistemas de segurança contra incêndio sob minha responsabilidade em condições de utilização, de acordo com o preconizado pelo Regulamento de Segurança contra Incêndio do Estado de São Paulo.

» Declaro estar ciente de que estou sujeito à fiscalização do Corpo de Bombeiros e que, além da cassação da Licença, o registro de informações inverídicas pode acarretar ao declarante o crime de falsidade ideológica, tipificado no Artigo 299 do Código Penal, com previsão de pena de um a cindo anos de reclusão e multa, sem prejuízo das providências administrativas e cíveis cabíveis.

Secretaria do Meio Ambiente, Infraestrutura e Logística / CETESB

TIPO DE DOCUMENTO	NÚMERO DE LICENÇA	DATA EMISSÃO	VALIDADE
ISENTO	4111564	25/11/2024	INEXISTENTE

FORAM ASSINADAS AS SEGUINTES DECLARAÇÕES:

» Atividades exercidas no local: 4644-3/01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano

» Declaro que a atividade não será instalada e/ou realizada em APM (Área de Proteção aos Mananciais) / APRM (Área de Proteção e Recuperação de Mananciais).

» Declaro que, para o exercício da atividade, não ocorrerá, sem manifestação específica da CETESB: 1.Corte de árvores nativas isoladas; 2. Supressão de vegetação nativa; 3. Intervenção em Áreas de Preservação Permanente (APP); 4. Movimentação de terra acima de 100 m³ (cem metros cúbicos); 5. Intervenção em Áreas de Várzea para fins agrícolas.

MANIFESTAÇÕES DO ÓRGÃO:

» A atividade realizada pela empresa no local e nas condições informadas pelo interessado no pedido não está sujeita ao licenciamento ambiental no âmbito da CETESB. Caso haja alteração dessa situação, deverá haver nova solicitação.

Secretaria da Agricultura / Coordenadoria de Defesa Agropecuária

DATA EMISSÃO	PROTOCOLO DE BAIXO RISCO	CNAE
25/11/2024		4644-3/01

FORAM ASSINADAS AS SEGUINTES DECLARAÇÕES:

» Declaro que as atividades que realizo para este protocolo não são de âmbito de gestão no sistema de Gestão de Defesa Animal e Vegetal (GEDAVE) pela Coordenadoria de Defesa Agropecuária (CDA) da Secretaria de Agricultura e Abastecimento (SAA).

Prefeitura de Avaré

VIGILÂNCIA SANITÁRIA

DATA EMISSÃO	NÚMERO DE LICENÇA	VALIDADE	CNAE
07/11/2024	350450301-464-000013-1-7	10/12/2025	4644-3/01

PREFEITURA

DATA EMISSÃO	NÚMERO DE LICENÇA	VALIDADE
25/11/2024	SPP2330988610	25/11/2025

Via Rápida Empresa - VRE
CERTIFICADO DE LICENCIAMENTO INTEGRADO
JUCESP - JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Desenvolvimento Econômico do Estado de São Paulo

Prefeitura do Município de Araçatuba

Governo do Estado de São Paulo

É importante saber que:

1. Todos os dados e declarações constantes deste documento são de responsabilidade do proprietário do estabelecimento.

2. Somente as atividades econômicas contidas neste comprovante tem o funcionamento autorizado.

3. Quaisquer alterações de dados e/ou de condições que determinem a inscrição nos órgãos e expedição deste documento implica a perda de sua validade e regularidade perante os órgãos, e obriga o empresário e/ou empresa jurídica a revalidar as informações e renovar sua solicitação.

4. Os órgãos envolvidos poderão a qualquer momento fiscalizar ou notificar o interessado a comprovar as restrições e/ou condições supramencionadas no documento, de forma que se não atendidas as notificações, poderá ter início procedimento de apuração de responsabilidades com eventual imposição de multa, interdição do imóvel ou cassação do licenciamento.

5. As taxas devidas de cada órgão deverão ser recolhidas diretamente com os envolvidos e mantidas válidas durante todo o período de vigência do estabelecimento, de acordo com as regras definidas e especificadas pelo órgão.

6. Este documento foi expedido com base no Decreto Estadual 55.660, de 30 de março de 2010 e produz todos os efeitos legais para a autorização do exercício das atividades econômicas nele contidas.

7. Todas as licenças de funcionamento dos órgãos e entidades da Administração Direta e Indireta, bem como do município, se conveniado à REDESIM, estarão contidas neste Certificado. Portanto, não é necessária apresentação de Alvará complementar a este documento.

DADOS DA SOLICITAÇÃO E VALIDADE DESTE DOCUMENTO:

PROTOCOLO/NÚMERO

SPP2231379293

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO

2160755

DATA DA SOLICITAÇÃO

26/01/2023

DATA DE VALIDADE

12/08/2025

DADOS DA EMPRESA

NOME EMPRESARIAL

JP TESTI TRANSPORTE RODOVIARIO DE CARGAS LTDA

CNPJ

37.894.471/0003-62

NATUREZA JURÍDICA

Sociedade Empresária Limitada

Inscrição Municipal

A EMPRESA TERÁ ESTABELECIMENTO?

Sim

FORMA DE ATUAÇÃO

Estabelecimento Fixo

ENDEREÇO DO ESTABELECIMENTO

RUA Júlio Streicher, 317 SALA 2

Jardim do Prado, Araçatuba - SP CEP: 16025400

ÁREA DO ESTABELECIMENTO 100.00

DADOS DA EMPRESA	
ÁREA DO IMÓVEL (ÁREA CONSTRUÍDA) (M²)	700.00

ATIVIDADES AUXILIARES LICENCIADAS
Sede
Escritório Administrativo

ANÁLISE DE VIABILIDADE

PARECER DA PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE ARAÇATUBA

VÁLIDO PARA A INSCRIÇÃO MUNICIPAL DO IMÓVEL **DATA DE EMISSÃO:** 19/12/2022

TIPO DO IMÓVEL: Número IPTU: 26063

RESTRIÇÕES AO EXERCÍCIO DA ATIVIDADE NO LOCAL INDICADO:

CNAE:
4930-2/02-Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, intermunicipal, interestadual e internacional

Atividade Estabelecimento:
Sim

»
Atividade permitida no local indicado, desde que cumpra as exigências dispostas na Lei n 1.526/1971.

»
Atividade permitida no local indicado, desde que atenda as exigências quanto as normas de acessibilidade, nos termos do artigo 13, inciso V, 1 da lei federal n 10.048/2000 e decreto n 5.296/04.

»
A Prefeitura poderá a qualquer momento notificar o interessado a comprovar as condições supramencionadas nas restrições de operação, de forma que se não atendida a notificação, poderá iniciar procedimento de apuração de responsabilidades com eventual imposição de multa, interdição do imóvel ou cassação do licenciamento.

LICENCIAMENTO INTEGRADO

Secretaria de Estado da Saúde / Vigilância Sanitária
Atividade licenciada pelo órgão de vigilância sanitária municipal.

Secretaria de Estado da Segurança Pública / Corpo de Bombeiros

DATA EMISSÃO	NÚMERO DE LICENÇA	VALIDADE
12/08/2022	CLCB 0000904648	12/08/2025

FORAM ASSINADAS AS SEGUINTES DECLARAÇÕES:

» Declaro que o meu estabelecimento encontra-se no interior de uma edificação Licenciada pelo Corpo de Bombeiros, conforme o tipo e o número acima descrito.

» Declaro que a atividade a ser desenvolvida no estabelecimento é compatível com a ocupação aprovada pelo Corpo de Bombeiros para a edificação como um todo.

» Declaro estar ciente de que devo manter os sistemas de segurança contra incêndio sob minha responsabilidade em condições de utilização, de acordo com o preconizado pelo Regulamento de Segurança contra Incêndio do Estado de São Paulo.

» Declaro estar ciente de que estou sujeito à fiscalização do Corpo de Bombeiros e que, além da cassação da Licença, o registro de informações inverídicas pode acarretar ao declarante o crime de falsidade ideológica, tipificado no Artigo 299 do Código Penal, com previsão de pena de um a cindo anos de reclusão e multa, sem prejuízo das providências administrativas e cíveis cabíveis.

Secretaria de Estado do Meio Ambiente / CETESB

TIPO DE DOCUMENTO	NÚMERO DE LICENÇA	DATA EMISSÃO	VALIDADE

Secretaria de Estado do Meio Ambiente / CETESB

ISENTO	2812850	26/01/2023	INEXISTENTE

FORAM ASSINADAS AS SEGUINTES DECLARAÇÕES:

» Atividades exercidas no local: 4930-2/02 - Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, intermunicipal, interestadual e internacional

» Declaro que a atividade não será instalada e/ou realizada em APM (Área de Proteção aos Mananciais) / APRM (Área de Proteção e Recuperação de Mananciais).

» Declaro que, para o exercício da atividade, não ocorrerá, sem manifestação específica da CETESB: 1.Corte de árvores nativas isoladas; 2. Supressão de vegetação nativa; 3. Intervenção em Áreas de Preservação Permanente (APP); 4. Movimentação de terra acima de 100 m³ (cem metros cúbicos); 5. Intervenção em Áreas de Várzea para fins agrícolas.

MANIFESTAÇÕES DO ÓRGÃO:

» A atividade realizada pela empresa no local e nas condições informadas pelo interessado no pedido não está sujeita ao licenciamento ambiental no âmbito da CETESB. Caso haja alteração dessa situação, deverá haver nova solicitação.

Secretaria da Agricultura / Coordenadoria de Defesa Agropecuária

DATA EMISSÃO	PROTOCOLO DE BAIXO RISCO	CNAE
26/01/2023		Atividade auxiliar

FORAM ASSINADAS AS SEGUINTES DECLARAÇÕES:

» Declaro que as atividades que realizo para este protocolo não são de âmbito de gestão no sistema de Gestão de Defesa Animal e Vegetal (GEDAVE) pela Coordenadoria de Defesa Agropecuária (CDA) da Secretaria de Agricultura e Abastecimento (SAA).

Prefeitura de Araçatuba

VIGILÂNCIA SANITÁRIA

DATA EMISSÃO	PROTOCOLO DE BAIXO RISCO	CNAE
26/01/2023		Atividade(s) Auxiliar(es)

PREFEITURA

DATA EMISSÃO	NÚMERO DE LICENÇA	VALIDADE
26/01/2023	INEXISTENTE	

MANIFESTAÇÕES DO ÓRGÃO:

» A solicitação de licenciamento fica dispensada de vistoria e da necessidade de todos os atos públicos de liberação da atividade econômica para plena e contínua operação e funcionamento do estabelecimento, nos termos da resolução CGSIM 51 de 11 de junho de 2019 e/ou legislações municipais vigentes.

PODER JUDICIÁRIO
JUSTIÇA DO TRABALHO

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS TRABALHISTAS

Nome: AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA (MATRIZ E FILIAIS)
CNPJ: 11.195.057/0001-00
Certidão nº: 23470964/2025
Expedição: 28/04/2025, às 16:49:37
Validade: 25/10/2025 - 180 (cento e oitenta) dias, contados da data de sua expedição.

Certifica-se que **AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA (MATRIZ E FILIAIS)**, inscrito(a) no CNPJ sob o nº **11.195.057/0001-00**, **NÃO CONSTA** como inadimplente no Banco Nacional de Devedores Trabalhistas.
Certidão emitida com base nos arts. 642-A e 883-A da Consolidação das Leis do Trabalho, acrescentados pelas Leis ns.° 12.440/2011 e 13.467/2017, e no Ato 01/2022 da CGJT, de 21 de janeiro de 2022.
Os dados constantes desta Certidão são de responsabilidade dos Tribunais do Trabalho.
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, Comissão de Conciliação Prévia ou demais títulos que, por disposição legal, contiver força executiva.

CNH Digital

Departamento Nacional de Trânsito



QR-CODE

Documento assinado com certificado digital em conformidade com a Medida Provisória nº 2200-2/2001. Sua validade poderá ser confirmada por meio do programa Assinador Serpro.

As orientações para instalar o Assinador Serpro e realizar a validação do documento digital estão disponíveis em:
< http://www.serpro.gov.br/assinador-digital >, opção Validar Assinatura.

SERPRO / DENATRAN

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

CADASTRO NACIONAL DA PESSOA JURÍDICA

NÚMERO DE INSCRIÇÃO	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA
11.195.057/0001-00 **MATRIZ**		**22/09/2009**

NOME EMPRESARIAL
AVAREMED DISTRIBUIDORA 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
46.45-1-03 - Comércio atacadista de produtos odontológicos

CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA
206-2 - Sociedade Empresária Limitada

LOGRADOURO	NÚMERO	COMPLEMENTO
AV GILBERTO FILGUEIRAS	**1686**	**LETRA A**

CEP	BAIRRO/DISTRITO	MUNICÍPIO	UF
18.706-240	**COLINA DA BOA VISTA**	**AVARE**	**SP**

ENDEREÇO ELETRÔNICO	TELEFONE
AVAREMED@HOTMAIL.COM	**(14) 3733-2601**

ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR)
*****

SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL
ATIVA	**22/09/2009**

MOTIVO DE SITUAÇÃO CADASTRAL

SITUAÇÃO ESPECIAL	DATA DA SITUAÇÃO ESPECIAL
********	********

Aprovado pela Instrução Normativa RFB nº 2.119, de 06 de dezembro de 2022.

Emitido no dia **20/08/2025** às **15:32:02** (data e hora de Brasília). Página: **1/1**

Sistema de Cadastramento Unificado de Fornecedores - SICAF

Certificado de Registro Cadastral - CRC

(Emissão conforme art. 17 da Instrução Normativa nª 03, de 26 abril de 2018)

CNPJ: **11.195.057/0001-00**

Razão Social: **AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA**

Atividade Econômica Principal:

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

Endereço:

AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686 - LETRA A - COLINA DA BOA VISTA - 18.706-240 - Avaré / São Paulo

Observações:

A veracidade das informações poderá ser verificada no endereço https://comprasnet.gov.br.

Este certificado não substitui os documentos exigidos em lei.

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/4ac8bc50-6a2b-4279-aeb6-dda06395f552.pdf

Serviço Público Federal
Conselho Federal de Farmácia

CERTIDÃO DE REGULARIDADE

CRF SP
CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

Reg Nº: 54576

Nome do Estabelecimento: AVAREMED

CNPJ: 11195057000100

Razão Social: AVAREMED DIST MED LTDA

Endereço: AV GILBERTO FILGUEIRAS 1686 LETRA A COLINA BOA VISTA

Município: AVARE - SP

Ramo de Atividade: DIST MEDICAMENTOS

Horário de Funcionamento do Estabelecimento:

Rotina: (Seg - Ter - Qua - Qui - Sex) Das 08:00h às 17:00

Responsável Técnico

		CRF:
Dra. LUCIANE GARCIA DOS SANTOS	FARMACÊUTICO	44779

Horário de assistência:

Rotina: (Seg - Ter - Qua - Qui - Sex) Das 08:00h às 17:00 (Intervalo Das 12:00h às 14:00h)

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 Drogaria, certificamos que está regularizada em sua atividade durante os horários estabelecidos pelos Farmacêuticos Responsáveis Técnicos .

Essa certidão foi expedida em 29 DE JANEIRO DE 2024.

A validade dessa certidão deve ser consultada no portal www.crfsp.org.br.

SÃO PAULO, 29 DE JANEIRO DE 2024.

Assinatura do Presidente do CRF
Dr. Marcelo Polacow Bisson
CRF-SP: 13573

Consulte a validade desta certidão no portal www.crfsp.org.br.

Serviço Público Federal
Conselho Federal de Farmácia

CERTIDÃO DE REGULARIDADE

CRF SP
CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

Reg Nº: 89375

Nome do Estabelecimento:
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

CNPJ:
37894471000362

Razão Social:
JP TESTI TRANSP RODOVIARIO CARGAS LTDA

Endereço:
R JULIO STRICHER 317 SALA 2

Município:
ARACATUBA - SP

Ramo de Atividade:
TRANSP MED/COSM/PROD SAUDE/SAN DOMIS

Horário de Funcionamento do Estabelecimento:

Rotina: (Seg - Ter - Qua - Qui - Sex) Das 08:00h às 18:00
Rotina: (Sab) Das 08:00h às 18:00

Responsável Técnico

		CRF:
Dr. MATEUS PEREIRA BREFORE	FARMACÊUTICO	53588

Horário de Assistência:

Rotina: ()

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 Drogaria, certificamos que está regularizada em sua atividade durante os horários estabelecidos pelos Farmacêuticos Responsáveis Técnicos.

Essa certidão foi expedida em 28 DE FEVEREIRO DE 2023

A validade dessa certidão deve ser consultada no portal www.crfsp.org.br.

SÃO PAULO, 28 DE FEVEREIRO DE 2023

Assinatura do Presidente do CRF
Dr. Marcelo Polacow Bisson
CRF-SP: 13573

Consulte a validade desta certidão no portal www.crfsp.org.br.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO
JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DE SÃO PAULO

CERTIDÃO ESPECÍFICA

CERTIFICAMOS QUE AS INFORMAÇÕES ABAIXO CONSTAM DOS DOCUMENTOS ARQUIVADOS NESTA JUNTA COMERCIAL E SÃO VIGENTES NA DATA DE SUA EXPEDIÇÃO.

AS INFORMAÇÕES DO CAMPO “OUTROS ARQUIVAMENTOS” SÃO RELATOS DOS ELEMENTOS CONSTANTES DE ARQUIVAMENTOS SELECIONADOS PELO REQUERENTE E PODEM TER SOFRIDO ALTERAÇÕES POSTERIORES.

SE HOUVER ARQUIVAMENTOS POSTERIORES, ESTA CERTIDÃO PERDERÁ SUA VALIDADE.

A AUTENTICIDADE DESTA CERTIDÃO E A EXISTÊNCIA DE ALTERAÇÕES POSTERIORES, SE HOUVER, PODERÃO SER CONSULTADAS NO SITE WWW.JUCESPONLINE.SP.GOV.BR, MEDIANTE O CÓDIGO DE AUTENTICIDADE INFORMADO AO FINAL DO DOCUMENTO.

TRANSFORMADA AUTOMATICAMENTE PARA LTDA - ART. 41 DA LEI 14.195 DE 26/08/2021

EMPRESA

NIRE	REGISTRO	DATA DA CONSTITUIÇÃO	INÍCIO DAS ATIVIDADES	PRAZO DE DURAÇÃO
35600537870		14/03/2014	27/01/2011	PRAZO INDETERMINADO

NOME COMERCIAL	TIPO JURÍDICO
AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA	LIMITADA UNIPESSOAL

C.N.P.J.	ENDEREÇO	NÚMERO	COMPLEMENTO
11.195.057/0001-00	AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS	1686	LETRA A

BAIRRO	MUNICÍPIO	UF	CEP	MOEDA	VALOR CAPITAL
COLINA DA BOA VISTA	AVARE	SP	18706-240	R$	100.000,00

OBJETO SOCIAL

COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO
COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS ODONTOLÓGICOS

SÓCIO

NOME
CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS

ENDEREÇO	NÚMERO	COMPLEMENTO
RUA FINLANDIA	128	

BAIRRO	MUNICÍPIO	UF	CEP	RG
JARDIM EUROPA I	AVARE	SP	18707-410	249280760

CPF	CARGO	QUANTIDADE COTAS
170.325.088-55	SÓCIO	100.000,00

DENOMINAÇÕES ANTERIORES

NÃO CONSTAM EM NOSSOS REGISTROS DENOMINAÇÕES ANTERIORES

ÚLTIMO DOCUMENTO ARQUIVADO

DATA	NÚMERO
19/10/2023	410.970/23-2

ALTERACAO DE SOCIOS/TITULAR/DIRETORIA: , DATADA DE: 28/09/2023.

ALTERAÇÃO DOS DADOS CADASTRAIS DE CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS, NACIONALIDADE BRASILEIRA, RAÇA/COR: NÃO DECLARADA, CPF: 170.325.088-55, RG/RNE: 24928076-0 - SP, RESIDENTE À RUA FINLANDIA, 128, JARDIM EUROPA I, AVARE - SP, CEP 18707-410, NA SITUAÇÃO DE SÓCIO, ASSINANDO PELA EMPRESA, COM VALOR DE PARTICIPAÇÃO NA

Documento Gratuito
Proibida a Comercialização

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/6b903d05-db70-4271-aa21-9ba14f94f29e.pdf

SOCIEDADE DE $ 100.000,00.
ENDEREÇO DA SEDE ALTERADO PARA AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686, LETRA A, COLINA DA BOA VISTA, AVARE - SP, CEP 18706-240. , DATADA DE: 28/09/2023.
ALTERAÇÃO DE OUTRAS CLAÚSULAS CONTRATUAIS/ESTATUTÁRIAS: O ART. 3 DO CONTRATO SOCIAL, COM A SEGUINTE REDACAO: - - A TITULAR CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS DECLARA NAO POSSUIR NENHUMA OUTRA EMPRESA NA MODALIDADE EIRELI.", E EXCLUIDO E OS DEMAIS SERAO RENUMERADOS SEQUENCIALMENTE
ALTERAÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA / OBJETO SOCIAL DA SEDE PARA COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO, COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS ODONTOLÓGICOS.
CONSOLIDAÇÃO CONTRATUAL DA MATRIZ.

FIM DAS INFORMAÇÕES PARA NIRE: 35600537870
DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO DA BASE DE DADOS: 20/10/2025

JUCESP SÃO PAULO GOVERNO DO ESTADO documento assinado digitalmente

Certidão Específica. Documento certificado por MARINA CENTURION DARDANI, Secretária Geral da Jucesp. A Junta Comercial do Estado de São Paulo, garante a autenticidade deste documento quando visualizado diretamente no portal www.jucesponline.sp.gov.br sob o número de autenticidade 279091582, terça-feira, 21 de outubro de 2025 às 14:59:27.

Documento Gratuito
Proibida a Comercialização

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO
JUNTA COMERCIAL DO ESTADO DE SÃO PAULO

CERTIDÃO SIMPLIFICADA

CERTIFICAMOS QUE AS INFORMAÇÕES ABAIXO CONSTAM DOS DOCUMENTOS ARQUIVADOS NESTA JUNTA COMERCIAL E SÃO VIGENTES NA DATA DE SUA EXPEDIÇÃO.

SE HOUVER ARQUIVAMENTOS POSTERIORES, ESTA CERTIDÃO PERDERÁ SUA VALIDADE.

A AUTENTICIDADE DESTA CERTIDÃO E A EXISTÊNCIA DE ARQUIVAMENTOS POSTERIORES, SE HOUVER, PODERÃO SER CONSULTADAS NO SITE WWW.JUCESPONLINE.SP.GOV.BR, MEDIANTE O CÓDIGO DE AUTENTICIDADE INFORMADO AO FINAL DO DOCUMENTO.

TRANSFORMADA AUTOMATICAMENTE PARA LTDA - ART. 41 DA LEI 14.195 DE 26/08/2021

EMPRESA

NIRE	REGISTRO	DATA DA CONSTITUIÇÃO	INÍCIO DAS ATIVIDADES	PRAZO DE DURAÇÃO
35600537870		14/03/2014	27/01/2011	PRAZO INDETERMINADO

NOME COMERCIAL	TIPO JURÍDICO
AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA	LIMITADA UNIPESSOAL

C.N.P.J.	ENDEREÇO	NÚMERO	COMPLEMENTO
11.195.057/0001-00	AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS	1686	LETRA A

BAIRRO	MUNICÍPIO	UF	CEP	MOEDA	VALOR CAPITAL
COLINA DA BOA VISTA	AVARE	SP	18706-240	R$	100.000,00

OBJETO SOCIAL

COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO
COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS ODONTOLÓGICOS

SÓCIO

NOME
CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS

ENDEREÇO	NÚMERO	COMPLEMENTO
RUA FINLANDIA	128	

BAIRRO	MUNICÍPIO	UF	CEP	RG
JARDIM EUROPA I	AVARE	SP	18707-410	249280760

CPF	CARGO	QUANTIDADE COTAS
170.325.088-55	SÓCIO	100.000,00

ÚLTIMO DOCUMENTO ARQUIVADO

DATA	NÚMERO
19/10/2023	410.970/23-2

ALTERACAO DE SOCIOS/TITULAR/DIRETORIA: , DATADA DE: 28/09/2023.

ALTERAÇÃO DOS DADOS CADASTRAIS DE CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS, NACIONALIDADE BRASILEIRA, RAÇA/COR: NÃO DECLARADA, CPF: 170.325.088-55, RG/RNE: 24928076-0 - SP, RESIDENTE À RUA FINLANDIA, 128, JARDIM EUROPA I, AVARE - SP, CEP 18707-410, NA SITUAÇÃO DE SÓCIO, ASSINANDO PELA EMPRESA, COM VALOR DE PARTICIPAÇÃO NA SOCIEDADE DE $ 100.000,00.

ENDEREÇO DA SEDE ALTERADO PARA AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686, LETRA A, COLINA DA BOA VISTA, AVARE - SP, CEP 18706-240. , DATADA DE: 28/09/2023.

ALTERAÇÃO DE OUTRAS CLAÚSULAS CONTRATUAIS/ESTATUTÁRIAS: O ART. 3 DO CONTRATO SOCIAL, COM A SEGUINTE REDACAO: - - A TITULAR CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS DECLARA NAO POSSUIR NENHUMA OUTRA EMPRESA NA MODALIDADE EIRELI.", E EXCLUIDO E OS DEMAIS SERAO RENUMERADOS SEQUENCIALMENTE

Documento Gratuito
Proibida a Comercialização

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/7171b7b4-356f-46d6-bca5-aa976df31f3c.pdf

ALTERAÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA / OBJETO SOCIAL DA SEDE PARA COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO, COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS ODONTOLÓGICOS.

CONSOLIDAÇÃO CONTRATUAL DA MATRIZ.

FIM DAS INFORMAÇÕES PARA NIRE: 35600537870
DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO DA BASE DE DADOS: 16/09/2025

JUCESP SÃO PAULO GOVERNO DO ESTADO documento assinado digitalmente

Certidão Simplificada. Documento certificado por MARINA CENTURION DARDANI, Secretária Geral da Jucesp. A Junta Comercial do Estado de São Paulo, garante a autenticidade deste documento quando visualizado diretamente no portal www.jucesponline.sp.gov.br sob o número de autenticidade 276419110, terça-feira, 16 de setembro de 2025 às 14:28:44.

TCESP
Tribunal de Contas
do Estado de São Paulo

CERTIDÃO DE APENADOS

O Tribunal de Contas do Estado de São Paulo CERTIFICA que, de acordo com seus assentamentos, ressalvando-se os atos que sobrevenham a esta pesquisa, NÃO constam, até a presente data, 16/09/2025, às 14h11, IMPEDIMENTOS DE LICITAÇÃO/CONTRATO/CHAMAMENTO PÚBLICO/CELEBRAÇÃO DE PARCERIA relacionados ao CNPJ 11.195.057/0001-00 informado.

Este documento foi certificado digitalmente e é válido até 16/09/2025, às 14h11.

Para conferência:
acesse o site **https://www4.tce.sp.gov.br/apenados/publico**
e informe o código: **e59d46aa-69e4-4fa8-b844-8daa06f75fb5**
ou acesse utilizando o **QR Code**

TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO

Consulta Consolidada de Pessoa Jurídica

Este relatório tem por objetivo apresentar os resultados consolidados de consultas eletrônicas realizadas diretamente nos bancos de dados dos respectivos cadastros. A responsabilidade pela veracidade do resultado da consulta é do Órgão gestor de cada cadastro consultado. A informação relativa à razão social da Pessoa Jurídica é extraída do Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica, mantido pela Receita Federal do Brasil.

Consulta realizada em: 16/09/2025 14:11:57

Informações da Pessoa Jurídica:

Razão Social: **AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA**
CNPJ: **11.195.057/0001-00**

Resultados da Consulta Eletrônica:

Órgão Gestor: **TCU**
Cadastro: **Licitantes Inidôneos**
Resultado da consulta: **Nada Consta**

Para acessar a certidão original no portal do órgão gestor, clique AQUI.

Órgão Gestor: **CNJ**
Cadastro: **CNIA - Cadastro Nacional de Condenações Cíveis por Ato de Improbidade Administrativa e Inelegibilidade**
Resultado da consulta: **Nada Consta**

Para acessar a certidão original no portal do órgão gestor, clique AQUI.

Órgão Gestor: **Portal da Transparência**
Cadastro: **Cadastro Nacional de Empresas Inidôneas e Suspensas**
Resultado da consulta: **Nada Consta**

Para acessar a certidão original no portal do órgão gestor, clique AQUI.

Órgão Gestor: **Portal da Transparência**
Cadastro: **CNEP - Cadastro Nacional de Empresas Punidas**
Resultado da consulta: **Nada Consta**

Para acessar a certidão original no portal do órgão gestor, clique AQUI.

Obs: A consulta consolidada de pessoa jurídica visa atender aos princípios de simplificação e racionalização de serviços públicos digitais. Fundamento legal: Lei nº 12.965, de 23 de abril de 2014, Lei nº 13.460, de 26 de junho de 2017, Lei nº 13.726, de 8 de outubro de 2018, Decreto nº 8.638 de 15, de janeiro de 2016.

DADOS PARA ASSINATURA DA ATA

RAZÃO SOCIAL:	AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS EIRELLI
CNPJ:	11.195.057/0001-00
I.E.:	194.163.016.118
INS. MUNICIPAL:	20901
ENDEREÇO:	AVENIDA GILBERTO FILGUEIRAS, 1686 COLINA DA BOA VISTA
CIDADE:	AVARÉ – SP
TELEFONE:	(14) 3733-2601
E-MAIL INSTITUCIONAL:	avaremed@hotmail.com
E-MAIL PARA EMPENHOS:	empenhos@avaremed.com.br

BANCO	AGÊNCIA	PRAÇA PAGAMENTO	CONTA CORRENTE
001	0203-8	BANCO DO BRASIL	45617-9

DADOS TITULAR:	**Nome:** Cláudia Rodrigues dos Santos **Cargo:** Titular-Brasileiro **Data Nascimento:** 09/02/1973 **CPF:** 170.325.088-55 **Estado civil:** Casado **RG:** 24.928.076-0 **Órgão Emissor:** SSP **Data de expedição:** 04/05/2017 **E-mail:** cilg2015.crds@gmail.com **Endereço:** Rua Finlândia nº 128 - Jd Europa I - **CEP** 18707-410
DADOS DO REPRESENTANTE DA ASSINATURA DA ATA	**Nome:** Luiz Antonio dos Santos **Cargo:** Administrador da Empresa-Brasileiro **Data Nascimento:** 05/11/1968 **CPF:** 068.093.798-60 **Estado civil:** Casado **RG:** 20.833.739-8 **Órgão Emissor:** SSP **Data de expedição:** 13/06/2017 **E-mail:** la68santos@gmail.com **Endereço:** Rua Finlândia nº 128 - Jd Europa I - **CEP** 18707-410

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/255474de-90c4-492a-b3fb-1aeb6e13b4eb.pdf

DECLARAÇÕES DIVERSAS

À Prefeitura Municipal de Peruíbe
Pregão Eletrônico nº 60/2025

Empresa AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA, CNPJ N° 11.195.057/0001-00, estabelecida à Avenida Gilberto Filgueiras, 1686, Colina da Boa Vista, na cidade de Avaré/SP, por intermédio de seu representante legal o Sr.ª CLAUDIA RODRIGUES DOS SANTOS, portador da Carteira de identidade RG n° 24928076 e do CPF n° 170.325.088-55.

Prezados Senhores,

A empresa acima indicada, através do seu representante legal infra-assinado, declara sob as penas da lei, que está ciente da obrigatoriedade de declarar ocorrências posteriores.

DECLARO para os devidos fins e direito, sob as penas da lei que, atendendo a todos os requisitos de Habilitação, assumimos inteira responsabilidade por quaisquer erros ou omissões que tiverem sido cometidos quando da preparação da mesma, sob pena de sujeição às penalidades previstas no Edital;

DECLARO para fins do disposto no inciso VI do art. 68 da Lei nº 14.133, de 01 de abril de 2021, acrescido pela Lei nº 9.854, de 27 de outubro de 1999, que a empresa acima indicada não emprega menor de 18 (dezoito) anos em trabalho noturno, perigoso ou insalubre e não emprego menor de 16 (dezesseis) anos, salvo menor, a partir de 14 (quatorze) anos, na condição de aprendiz, nos termos do inciso XXXIII, do art. 7º da Constituição Federal.

DECLARO que a empresa acima indicada não possui, em sua cadeia produtiva, empregados executando trabalho degradante ou forçado, observando o disposto nos incisos III e IV do art. 1º e no inciso III do art. 5º da Constituição Federal.

DECLARO que, estou ciente do cumprimento da reserva de cargos prevista em lei para pessoa com deficiência ou para reabilitado da Previdência Social e que, se aplicado ao número de funcionários da empresa acima indicada, a mesma atende às regras de acessibilidade previstas na legislação (artigo 63, IV da Lei 14.133/21).

DECLARO que tomamos conhecimento de todas as informações e das condições locais para ocumprimento das obrigações objeto desta licitação, conforme determina o Artigo 67, VI da Lei 14.133/21.

DECLARO que a empresa acima indicada não mantém vínculo de natureza técnica, comercial, econômica, financeira, trabalhista ou civil com dirigente do órgão ou entidade contratante ou com agente público que desempenhe função na licitação ou atue na fiscalização ou na gestão do contrato, ou que deles seja cônjuge, companheiro ou parente em linha reta, colateral ou por afinidade, até o terceiro grau, devendo essa proibição constar expressamente do edital de licitação; (Artigo 14 – Lei 14.133/21)

DECLARO que a empresa acima indicada não é empresa controladora, controlada ou coligada, nos termos da Lei nº 6.404, de 15 de dezembro de 1976, concorrendo entre si; (Artigo 14 – Lei 14.133/21)

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/714d7333-5dd0-43e1-a5e2-aa9d14d8cad2.pdf

DECLARO que a empresa acima indicada, nos 5 (cinco) anos anteriores à divulgação do edital, não foi condenada judicialmente, com trânsito em julgado, por exploração de trabalho infantil, por submissão de trabalhadores a condições análogas às de escravo ou por contratação de adolescentes nos casos vedados pela legislação trabalhista. (Artigo 14 – Lei 14.133/21)

Avaré, 28 de outubro de 2025

LUIZ ANTONIO DOS SANTOS:06809379860

Assinado de forma digital por LUIZ ANTONIO DOS SANTOS:06809379860
Dados: 2025.10.28 08:22:45 -03'00'

Avaremed Distribuidora de Medicamentos
Cláudia Rodrigues dos Santos - titular
RG: 24.928.076-0 CPF: 170.325.088-55

https://protocolo-docs.s3.sa-east-1.amazonaws.com/pmperuibe/protocolo/714d7333-5dd0-43e1-a5e2-aa9d14d8cad2.pdf

DECLARAÇÃO

JP TESTI TRANSPORTE RODOVIÁRIO DE CARGAS LTDA, transportadora inscrita no CNPJ nº 37.894.471/0003-62, localizada na Rua Julio Streicher,317, Sala 02, Jardim do Prado, Araçatuba/SP, CEP 16.025-400 declara para os devidos fins que possui parceria para distribuição de carga no interior do Estado de São Paulo com a distribuidora **AVAREMED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA** CNPJ nº 11.195.057/0001-00, localizada Avenida Gilberto Filgueiras, 1686, Colina da Boa Vista, Avaré/SP, CEP: 18.706-240 e com a distribuidora **L. A. DOS SANTOS DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS** CNPJ 07.654.936/0001-85, localizada Avenida Gilberto Filgueiras, 1686, Colina da Boa Vista, Avaré/SP, CEP: 18.706-240.

Sem mais a declarar.

Araçatuba-SP, 24 de Julho de 2025.

JP TESTI TRANSPORTE RODOVIARIO DE CARGAS LTDA:37894471000109

Assinado de forma digital por JP TESTI TRANSPORTE RODOVIARIO DE CARGAS LTDA:37894471000109
Dados: 2025.07.24 11:04:36 -03'00'

JP TESTI TRANSPORTE RODOVIÁRIO DE CARGAS LTDA

PROCURADORIA GERAL DO ESTADO

Procuradoria da Dívida Ativa

Certidão Negativa de Débitos Inscritos
da
Dívida Ativa do Estado de São Paulo

CNPJ Base: 11.195.057

Ressalvado o direito de a Fazenda do Estado de São Paulo cobrar ou inscrever quaisquer dívidas de responsabilidade da pessoa jurídica/física acima identificada que vierem a ser apuradas, é certificado que:

não constam débitos inscritos em Dívida Ativa de responsabilidade do Interessado(a).

Tratando-se de CRDA emitida para pessoa jurídica, a pesquisa na base de dados é feita por meio do CNPJ Base, de modo que a certidão negativa abrange todos os estabelecimentos do contribuinte, cuja raiz do CNPJ seja aquela acima informada.

Certidão nº	73880858	Folha 1 de 1
Data e hora da emissão	16/10/2025 09:40:29	(hora de Brasília)
Validade	30 (TRINTA) dias, contados da emissão.	

Certidão emitida nos termos da Resolução Conjunta SF-PGE nº 2, de 9 de maio de 2013.

Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.
A aceitação desta certidão está condicionada à verificação de sua autenticidade no sítio **http://www.dividaativa.pge.sp.gov.br**