

ANNITA®

Farmoquímica S/A
Comprimido Revestido / Pó para Suspensão Oral
500 mg / 20 mg/mL

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

ANNITA®

nitazoxanida

APRESENTAÇÕES:

Comprimido revestido – nitazoxanida 500 mg - embalagem contendo blíster com 6 comprimidos.

Pó para suspensão oral – nitazoxanida 20 mg/mL - embalagem contendo frasco com 45 mL ou 100 mL após reconstituição.

VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS (comprimido revestido)****USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO (pó para suspensão oral)****COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido revestido contém:

nitazoxanida 500 mg

Excipientes: amido, hipromelose, sacarose, amidoglicolato de sódio, água, talco, estearato de magnésio, álcool isopropílico, macrogol, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, eudragit L100, acetona e citrato de trietila.

Cada mL da suspensão reconstituída contém:

nitazoxanida 20 mg

Excipientes: benzoato de sódio, sacarose, goma xantana, celulose microcristalina, carmelose sódica, ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado, corante vermelho nº 33 e essência de morango.

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

- Gastroenterites virais: Annita® é indicado no tratamento das gastroenterites virais causadas por Rotavírus e Norovírus.
- Helmintíases: Annita® é um anti-helmíntico efetivo contra nematódeos, cestódeos e trematódeos, indicado no tratamento de helmintíases causadas por *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Trichuris trichiura*, *Taenia sp* e *Hymenolepis nana*.
- Amebíase: Annita® é indicado no tratamento da diarreia causada por amebíase intestinal aguda ou disenteria amebiana causada pelo complexo *Entamoeba histolytica/díspar*.
- Giardíase: Annita® é indicado no tratamento da diarreia causada por *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalis*.

- Criptosporidíase: Annita® é indicado no tratamento da diarreia causada por *Cryptosporidium parvum*.
- Annita® é também indicado no tratamento de parasitoses causadas por *Blastocystis hominis*, *Balantidium coli* e *Isospora belli*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diarreia causada por *Giardia lamblia* em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

Em um estudo duplo-cego controlado, conduzido em adultos e adolescentes com diarreia causada por *Giardia lamblia*, um esquema de três dias de tratamento com nitazoxanida comprimido 500 mg, duas vezes ao dia, foi comparado com um comprimido de placebo por três dias. Um outro estudo duplo-cego controlado, conduzido em adultos e adolescentes com diarreia causada por *Giardia lamblia*, comparou comprimidos de nitazoxanida 500 mg, duas vezes ao dia, por três dias com um comprimido de placebo. As taxas de resposta clínica, quatro a sete dias após o tratamento, foram superiores a 83% em ambos os estudos. ⁽¹⁾

Diarreia causada pela *Giardia lamblia* em pacientes pediátricos com 1 a 11 anos de idade

Em um estudo randomizado controlado, conduzido no Peru com cento e dez pacientes pediátricos com diarreia causada por *Giardia lamblia*, um curso de três dias de tratamento com nitazoxanida suspensão oral (100 mg, duas vezes ao dia em crianças de 24 a 47 meses; 200 mg, duas vezes ao dia em crianças de 4 a 11 anos) foi comparado com um curso de cinco dias de tratamento com metronidazol (125 mg, duas vezes ao dia em crianças de 2 a 5 anos; 250 mg, duas vezes ao dia em crianças de 6 a 11 anos). A resposta clínica, avaliada três a sete dias após o início do tratamento, foi de 85% no grupo nitazoxanida versus 80% no grupo metronidazol. ⁽²⁾

Diarreia causada por *Cryptosporidium parvum* em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

Em um estudo duplo-cego controlado, conduzido no Egito em adultos e adolescentes com diarreia causada por *Cryptosporidium parvum*, um curso de tratamento de três dias com nitazoxanida comprimido 500 mg, duas vezes ao dia, foi comparado a um comprimido de placebo por três dias. Um segundo grupo de pacientes recebeu, em regime aberto, uma suspensão oral de nitazoxanida 500 mg/25 ml, duas vezes ao dia, por três dias. As taxas de resposta clínica foram 96% e 87%, respectivamente, para nitazoxanida comprimido e suspensão oral, versus 41% para o grupo que recebeu o placebo. ⁽³⁾

Diarreia causada por *Cryptosporidium parvum* em pacientes pediátricos com 1 a 11 anos de idade

Em dois estudos duplo-cegos controlados, em pacientes pediátricos com diarreia causada por *Cryptosporidium parvum*, um curso de três dias de tratamento com nitazoxanida suspensão oral (100 mg, duas vezes ao dia em crianças de 12 a 47 meses; 200 mg, duas vezes ao dia em crianças de 4 a 11 anos)

foi comparado com um placebo. As taxas de resposta clínica, três a sete dias pós-tratamento, foram 88% no grupo tratado com a suspensão oral de nitazoxanida e 38% no grupo placebo. ⁽⁴⁾

Em um estudo realizado em Zâmbia com crianças desnutridas e internadas, com idade entre 12 a 35 meses, a taxa de resposta clínica à nitazoxanida foi de 56% versus 23% para o grupo de pacientes tratados com placebo. ⁽⁵⁾

Diarreia causada por rotavírus

Um estudo clínico duplo-cego randomizado e controlado por placebo, em pacientes pediátricos com idade de 5 meses a 7 anos (idade mediana = 11 meses), internados com grave diarreia, tendo o rotavírus como único agente etiológico da gastroenterite, avaliou a nitazoxanida suspensão oral 7,5 mg/kg e o placebo, duas vezes ao dia, por três dias. Todos os pacientes permaneceram hospitalizados por sete dias após o início do tratamento. O desfecho primário foi o tempo desde a primeira dose até a resolução da doença, sendo usada a análise por intenção-de-tratar modificada. A análise de sobrevivência mostrou que o tempo mediano para a resolução da doença foi de trinta e uma horas (IQR: 22-73) para o grupo tratado com a nitazoxanida, comparado com setenta e cinco horas (IQR: 51-124) para o grupo placebo ($p=0,0137$), mostrando que o curso com nitazoxanida reduziu significativamente a duração da doença pelo rotavírus em pacientes pediátricos hospitalizados. Não foram relatados eventos adversos. ⁽⁶⁾

Diarreia causada por vírus em adolescentes e adultos

Cinquenta pacientes ambulatoriais com idade igual ou superior a 12 anos (media 33,5 anos), apresentando diarreia e exame de fezes positivo (ELISA) para norovírus, rotavírus e adenovírus, foram inscritos em um ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo para avaliar a nitazoxanida no tratamento de gastroenterites virais. Os pacientes foram randomicamente designados para o tratamento com nitazoxanida comprimidos 500 mg ou placebo, duas vezes ao dia, por três dias. O desfecho primário foi o tempo, a partir da primeira dose, até a resolução dos sintomas. A análise foi por intenção-de tratar para quarenta e cinco pacientes, excluindo-se cinco pacientes com outros enteropatógenos no período basal. Os resultados mostraram que o tempo mediano de resolução dos sintomas, a partir da primeira dose, foi 1,5 dias (IQR: 0,5-2,5) para os pacientes tratados com nitazoxanida e 2,5 dias (IQR: 1,5-4,5) para o grupo placebo. Significantes reduções no tempo de resolução dos sintomas foram observadas em todos os pacientes analisados ($p<0,0001$) e nos subgrupos de pacientes com rotavírus ($p=0,0052$) e norovírus ($p=0,0295$). Não se observaram eventos adversos. ⁽⁷⁾

Infecções parasitárias mistas

Um estudo para avaliar a eficácia e a segurança da nitazoxanida como agente único para tratamento de um amplo espectro de infecções parasitárias mistas por protozoários e helmintos, foi conduzido no México. Três amostras fecais de 1.824 adultos e crianças foram rastreadas para presença de oocistos, cistos, trofozoítas, ovos ou larvas de protozoários ou helmintos intestinais. Duzentos e quarenta e seis adultos e crianças infectadas com pelo menos um protozoário e dois helmintos receberam 7,5 mg/kg de

nitazoxanida (500 mg para adultos e 200 mg para crianças com menos de 12 anos de idade) a cada doze horas, por três dias consecutivos. Amostras de fezes foram examinadas nos dias 6, 7, 8, 13, 14 e 15 (± 1) após o início do tratamento, usando a técnica de formalina-éter de concentração e de *Kato-Katz* de contagem de ovos. O tratamento com nitazoxanida foi eficaz em 71-100% na eliminação da evidência de infecção por *Entamoeba histolytica*/*E. dispar*, *Giardia duodenalis*, *Blastocystis hominis*, *Isospora belli*, *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e *Hymenolepis nana*. Os valores químicos clínicos e hematológicos obtidos antes e após o tratamento não foram afetados pela nitazoxanida. O medicamento foi bem tolerado e apenas quinze pacientes (6,1%) relataram leve dor abdominal que cedeu em menos de vinte e quatro horas. ⁽⁸⁾

- 1 – Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of Diarrhea Caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Nitazoxanide. *Journal of Infectious Diseases*. 2001; 184:381-4.
- 2 - Ortiz JJ, Ayoub A, Gargala G, Chegne N L & Favennec L. Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1409-1415. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1409-1415.
- 3 - Rossignol JF, Kabil SM, El-Gohary Y and Younis AM. Effect of Nitazoxanide in Diarrhea and Enteritis Caused by *Cryptosporidium* Species. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:320-324.
- 4- Rossignol JF, Ayoub A and Ayers MS. Treatment of Diarrhea Caused by *Cryptosporidium parvum*: A Prospective Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled study of Nitazoxanide. *The Journal of Infectious Diseases* 2001;184:103-6.
- 5 – Amadi B, Mwiva M, Musuku J, Watuka A, Sianongo S, Ayoub A and Kelly P. Effect of nitazoxanide on mobility and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002 Nov2;360(9343): 1375-80.
- 6 – Rossignol JF, Abu-Zekry M and Santoro MG. Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhea: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2006 June 13; 368(9530):124-129.
- 7 – Rossignol JF and El-Gohary M. Nitazoxanide in treatment of viral gastroenteritis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1423-1430.
- 8 – Cabello RR et al. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997; 91: 701-703.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A nitazoxanida é um agente antiprozoário sintético, de amplo espectro, derivado da nitrotiazolil-salicilamida, para administração oral. É um pó cristalino amarelo brilhante, pouco solúvel em etanol e praticamente insolúvel em água. Quimicamente é a 2-acetiloxi-N-(5-nitro-2-tiazolil) benzamida. A fórmula molecular é $C_{12}H_9N_3O_5S$ e seu peso molecular, 307,3.

FARMACODINÂMICA

Acredita-se que a atividade antiprozoário da nitazoxanida seja devida a sua interferência na reação de transferências de elétrons dependente da enzima piruvato-ferredoxina oxidoredutase (PFOR) no parasita,

a qual é essencial para o seu metabolismo energético anaeróbico. No entanto, é possível que este não seja o único meio através do qual a nitazoxanida exerça a sua atividade antiprotozoário.

O mesmo parece ocorrer em relação aos vermes, embora outros mecanismos ainda não totalmente esclarecidos possam estar envolvidos.

A ação sobre vírus se dá através da inibição da síntese da estrutura viral, bloqueando a habilidade do vírus de se multiplicar.

O tempo médio de ação do medicamento está estimado entre duas a quatro horas após a sua administração.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

Após administração oral da nitazoxanida, em comprimidos ou suspensão oral, as concentrações plasmáticas máximas dos seus metabólitos ativos tizoxanida e tizoxanida glicuronídeo são observadas dentro de uma a quatro horas. A biodisponibilidade relativa da suspensão oral, comparada à do comprimido, é de 70%. A nitazoxanida mãe não é detectada no plasma.

Efeito do alimento

Quando a nitazoxanida em comprimidos é administrada com alimento, a AUC da tizoxanida e da tizoxanida glicuronídeo no plasma aumenta quase duas vezes e a Cmax, quase 50%.

Quando a nitazoxanida em suspensão oral é administrada com alimento, a AUC da tizoxanida e tizoxanida glicuronídeo aumenta cerca de 45-50% e a Cmax, $\geq 10\%$.

Distribuição

No plasma, mais de 99% da tizoxanida está ligada às proteínas.

Metabolismo

Após administração oral em humanos, a nitazoxanida é rapidamente hidrolisada a um metabólito ativo, a tizoxanida (desacetil-nitazoxanida), que, então, sofre conjugação, primariamente glicuronização. *In vitro*, estudos de metabolismo demonstraram que a tizoxanida não tem efeito inibitório significativo sobre as enzimas do sistema citocromo P450.

Eliminação

A tizoxanida é excretada na urina, bile e fezes e a tizoxanida glicuronídeo é excretada na urina e na bile. Aproximadamente dois terços da dose oral de nitazoxanida são excretados nas fezes e um terço, na urina.

A farmacocinética da nitazoxanida após a sua administração na forma de comprimidos em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade não foi estudada. Também não se estudou a farmacocinética

da nitazoxanida após a sua administração na forma de suspensão oral em crianças com menos de 1 ano de idade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Annita[®] não deve ser administrado nas seguintes situações:

- diabetes, doenças hepáticas ou doença renal;
- hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento (comprimido revestido) é contraindicado para menores de 12 anos.

Este medicamento (pó para suspensão oral) é contraindicado para menores de 1 ano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Instruir o paciente quanto às medidas de higiene recomendadas no combate às parasitoses, conforme descrito a seguir:

- lavar bem as frutas e verduras;
- lavar bem os utensílios domésticos;
- manter os alimentos e depósitos de água cobertos;
- manter as mãos sempre limpas e as unhas cortadas, evitar levá-las a boca e lavá-las antes das refeições e após ir ao banheiro;
- utilizar água tratada, filtrada ou fervida e não beber água em recipientes impróprios;
- manter local adequado para depósito de fezes humanas ou de animais (fossas e latrinas), evacuar em local apropriado (vaso sanitário) e manter as instalações sanitárias limpas;
- não utilizar fezes humanas como adubo;
- não comer carne suína e/ou bovina crua ou mal cozida;
- não adquirir carne de procedência duvidosa;
- não andar com os pés descalços.

Idosos

Não há estudos com pacientes acima de 65 anos. Ao se prescrever Annita[®] deve-se considerar a capacidade renal, hepática e cardíaca, a presença de outras doenças e a utilização concomitante de outras drogas.

Gravidez e lactação

Os estudos de reprodução em ratos e coelhos com doses de 200 e 201 vezes à dose usual em humanos, respectivamente, não mostraram evidências de risco de toxicidade ou mutação do embrião ou feto. O emprego deste medicamento no período de gravidez e lactação será avaliado pelo médico, que deve considerar o risco x benefício.

Categoria B de risco na gravidez: Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A nitazoxanida não tem efeitos significativos na inibição do citocromo P450 e, portanto, não são esperadas interações medicamentosas. No entanto, a nitazoxanida possui alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas e, por isso, deve-se ter cautela no caso de coadministração com outros fármacos com elevada taxa de ligação proteica, como os anticoagulantes cumarínicos (ex. varfarina) e o anticonvulsivante fenitoína.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Annita[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e lugar seco, em sua embalagem original.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter a suspensão oral guardada na embalagem original firmemente fechada por até sete dias.

Características físicas e organolépticas

- Comprimido revestido: comprimidos oblongos de coloração amarelada, convexos, com gravação Annita em uma das faces. Livre de partículas estranhas. Odor característico.
- Pó para suspensão oral: pó homogêneo ligeiramente amarelo a rosado. Após reconstituição, a suspensão oral é homogênea e de cor rosa. Livre de partículas estranhas. Odor ligeiramente ácido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

COMPRIMIDO REVESTIDO

Modo de usar

Annita[®] deve ser administrado, via oral, associado a alimentos, para garantir uma elevada absorção do medicamento.

Posologia

| Indicação | Dosagem | Duração |
|--|---|---|
| Gastroenterites virais causadas por Rotavírus e Norovírus. | Um comprimido (500 mg), duas vezes ao dia, de 12 horas em 12 horas. | 3 dias consecutivos. |
| Helmintíases, amebíase, giardíase, isosporíase, balantidíase, blastocistose. | Um comprimido (500 mg), duas vezes ao dia, de 12 horas em 12 horas. | 3 dias consecutivos. |
| Criptosporidíase em pacientes sem imunodepressão. | Um comprimido (500 mg), duas vezes ao dia, de 12 horas em 12 horas. | 3 dias consecutivos. |
| Criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos se a contagem de CD4 for superior a 50 células/mm ³ . | Um ou dois comprimidos (500 a 1000 mg), duas vezes ao dia, de 12 horas em 12 horas. | 14 dias consecutivos. |
| Criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos se a contagem de CD4 for inferior a 50 células/mm ³ . | Um ou dois comprimidos (500 a 1000 mg), duas vezes ao dia, de 12 horas em 12 horas. | Deve-se manter a medicação por, no mínimo, oito semanas ou até a resolução dos sintomas e negatização dos oocistos. |

A dose máxima recomendada é de dois comprimidos de 500 mg (1000 mg de nitazoxanida) ao dia.

Este medicamento (comprimido revestido) não deve ser partido, aberto ou mastigado.

PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Modo de usar

Annita[®] deve ser administrado, via oral, associado a alimentos, para garantir uma elevada absorção do medicamento. Prepare a suspensão imediatamente antes de ingeri-la pela primeira vez, conforme instrução a seguir:



1. Agite vigorosamente o frasco ainda fechado, para soltar o pó do fundo.



2. Adicione água fervida ou filtrada, até a marcação indicada no rótulo.



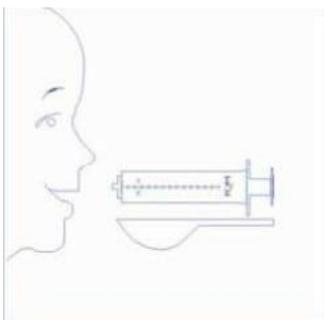
3. Coloque o adaptador para seringa no frasco.



4. Tampe o frasco e agite vigorosamente para obtenção de uma suspensão homogênea. Se necessário, adicione novamente água filtrada, até a marcação indicada no rótulo e agite para homogeneizar.



5. O volume da suspensão deve ser medido com a seringa. Ajuste a seringa no orifício da tampa interna do frasco, vire-o de cabeça para baixo e puxe o êmbolo até o volume prescrito pelo médico.



6. A suspensão pode ser administrada diretamente da seringa à boca ou, se desejado, pode ser transferida para a colher antes da administração.

Após o uso, lave a seringa em água corrente e guarde-a para a próxima dosagem.

Qualquer quantidade não utilizada da suspensão oral, após o período máximo de armazenamento de sete dias, deve ser descartada.

Antes de cada administração, a suspensão deve ser bem agitada.

Posologia

| Indicação | Dosagem | Duração |
|--|--|-----------------------|
| Gastroenterites virais causadas por Rotavírus e Norovírus. | 0,375 mL (7,5 mg) por Kg, duas vezes por dia, de 12 em 12 horas. | 3 dias consecutivos. |
| Helmintíases, amebíase, giardíase, isosporíase, balantidíase, blastocistose. | 0,375 mL (7,5 mg) por Kg, duas vezes por dia, de 12 em 12 horas. | 3 dias consecutivos. |
| Criptosporidíase em pacientes sem imunodepressão. | 0,375 mL (7,5 mg) por Kg, duas vezes por dia, de 12 em 12 horas. | 3 dias consecutivos. |
| Criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos se a contagem de CD4 for superior a 50 células/mm ³ . | 0,375 mL (7,5 mg) por Kg, duas vezes por dia, de 12 em 12 horas. | 14 dias consecutivos. |

| | | |
|---|---|--|
| <p>Criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos se a contagem de CD4 for inferior a 50 células/mm³.</p> | <p>0,375 mL (7,5 mg) por Kg, duas vezes por dia, de 12 em 12 horas.</p> | <p>Deve-se manter a medicação por, no mínimo, oito semanas ou até a resolução dos sintomas e negatificação dos oocistos.</p> |
|---|---|--|

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): dor abdominal do tipo cólica, diarreia, náusea, vômito e dor de cabeça.
- Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): reação alérgica, aumento dos níveis sanguíneos de transaminase glutâmica pirúvica, anemia, aumento do apetite, aumento da creatinina no sangue, hiperidrose, tontura, coloração amarelo claro no olho, febre, flatulência, hipertensão, prurido, rinite, aumento das glândulas salivares, taquicardia, coloração amarelada ou amarelo-esverdeada da urina ou esperma.

Annita® pode produzir alteração da cor dos fluidos fisiológicos (por ex., urina e esperma) para amarelo esverdeado, sem qualquer significado clínico. Isto se deve à coloração de alguns dos componentes da fórmula.

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

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose deve-se proceder à lavagem gástrica e administrar hidróxido de alumínio com magnésio. Os sintomas esperados de superdosagem são manifestações locais no aparelho digestivo.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0390.0173

Farm. Resp:

Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco 1,
1º andar, salas 101 a 104 e 106 a 108.

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Fabricado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.349.473/0003-10

Indústria brasileira





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 | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 30/06/2014 | | (10458) – Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 30/06/2014 | | (10458) – Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | – | Adequação à RDC 47/2009 | VP e VPS | - 500 MG COM REV CT BL AL PLAS X 6 - 20 MG/ML PÓ SUSP OR CT FR VD AMB X 45 ML - 20 MG/ML PÓ SUSP OR CT FR VD AMB X 100 ML |