

**MELIDRONATO**  
**pamidronato dissódico**  
**Pó liófilo injetável**

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

Melidronato é um pó liófilo para solução injetável. Apresenta-se em forma de pó cristalino de coloração branca a quase branca. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de vidro incolor, disponível nas concentrações de 30 mg, 60 mg ou 90 mg.

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de Melidronato 30 mg contém:

pamidronato dissódico\*.....30 mg

Excipientes: manitol e ácido fosfórico.

\*contém 39,67 mg de pamidronato dissódico pentaidratado equivalente a 30 mg de pamidronato dissódico.

Cada frasco-ampola de Melidronato 60 mg contém:

pamidronato dissódico\*.....60 mg

Excipientes: manitol e ácido fosfórico.

\*contém 79,34 mg de pamidronato dissódico pentaidratado equivalente a 60 mg de pamidronato dissódico.

Cada frasco-ampola de Melidronato 90 mg contém:

pamidronato dissódico\*.....90 mg

Excipientes: manitol e ácido fosfórico.

\*contém 119,02 mg de pamidronato dissódico pentaidratado equivalente a 90 mg de pamidronato dissódico.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Melidronato é somente para infusão intravenosa.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**Como este medicamento funciona?**

Melidronato atua sobre o tecido ósseo, inibindo a reabsorção óssea.

**Por que este medicamento foi indicado?**

Melidronato é indicado para inibir a reabsorção óssea, tratando assim das enfermidades dos ossos.

Melidronato está indicado no tratamento de condições associadas ao aumento da atividade osteoclástica (degradação do tecido ósseo):

- Metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo;
- Hipercalemia induzida por tumor;
- Doença óssea de Paget.

**Quando não devo usar este medicamento?**

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao pamidronato dissódico, a qualquer componente da formulação ou outros bisfosfonatos. Não há, até o momento, experiência clínica com o uso de pamidronato dissódico em crianças.

Pamidronato dissódico pode provocar, em casos raros, sonolência e/ou tontura. Os pacientes devem ser alertados para não dirigir veículos e/ou operar máquinas potencialmente perigosas ou exercer atividades que possam se tornar perigosas.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

## **INFORME AO MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.**

**INFORME AO MÉDICO 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.**

### **Gravidez e Lactação**

Melidronato não deve ser administrado quando houver suspeita ou durante a gravidez e lactação, a não ser que, a critério do médico, os benefícios do tratamento esperados para a mãe superem os riscos potenciais para o feto e/ou em casos de tratamento crônico de hipercalcemia. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informe seu médico se está amamentando.

**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA**

### **Como devo usar este medicamento?**

Melidronato é um pó líofilo para solução injetável. Apresenta-se em forma de pó cristalino de coloração branca a quase branca. Melidronato somente deve ser administrado por infusão intravenosa.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Somente o médico poderá avaliar a eficácia da terapia. A interrupção do tratamento pode ocasionar a não obtenção dos resultados esperados.

**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**

### **Quais os males que este medicamento pode causar?**

As reações adversas de Melidronato são geralmente leves e transitórias. A reação adversa mais comum é o aumento da temperatura (um aumento na temperatura corporal maior que 1°C, que pode durar 2 dias). O aumento da temperatura geralmente desaparece espontaneamente e não requer tratamento. Podem ocorrer reações adversas tais como: sintomas semelhantes aos da gripe, acompanhados muitas vezes de mal-estar, tremores (calafrios), cansaço, vermelhidão da pele, hipocalcemia e hipofosfatemia.

### **O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

Os pacientes que receberam doses mais elevadas do que a recomendada devem ser cuidadosamente monitorados pelo médico.

### **Onde e como devo guardar este medicamento?**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Pamidronato dissódico reconstituído com água para injeção é estável por até 24 horas, se mantido em geladeira (entre 2°C-8°C).

Descartar qualquer porção não utilizada do produto.

Desde que observados os devidos cuidados de conservação, o prazo de validade de Melidronato é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

## TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Farmacodinâmica

O pamidronato dissódico é um potente inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Liga-se fortemente aos cristais de hidroxiapatita, inibindo a formação e a dissolução desses cristais *in vitro*. A inibição da reabsorção óssea osteoclástica *in vivo* pode, ao menos em parte, ser causada pela ligação do fármaco ao mineral ósseo (matriz óssea). O pamidronato dissódico inibe o acesso de precursores osteoclásticos para o tecido ósseo e sua subsequente transformação em osteoclastos maduros com atividade de reabsorção óssea. Entretanto, o efeito de antirreabsorção local e direto do bisfosfonato ligado ao osso parece ser o mecanismo de ação predominante *in vitro* e *in vivo*. Estudos experimentais demonstraram que o pamidronato dissódico inibe a osteólise induzida por tumor, quando administrado antes ou no momento da inoculação ou do transplante com células tumorais. Alterações bioquímicas, que refletem o efeito inibitório de pamidronato dissódico na hipercalcemia induzida por tumor, são caracterizadas por diminuição do cálcio e do fosfato sérico e, secundariamente, por diminuição da excreção urinária de cálcio, fosfato e hidroxiprolina. A hipercalcemia pode conduzir a depleção do líquido extracelular e a redução na taxa de filtração glomerular (TFG). Pelo controle da hipercalcemia, pamidronato dissódico melhora a TFG e diminui os níveis elevados de creatinina sérica na maioria dos pacientes. Estudos clínicos em pacientes com metástases ósseas predominantemente líticas ou mieloma múltiplo demonstraram que pamidronato dissódico previne ou retarda eventos relacionados aos ossos (hipercalcemia, fraturas, radioterapia, cirurgia óssea e compressão medular) e reduz a dor óssea. Quando utilizado em combinação com tratamento anticâncer padrão, pamidronato dissódico leva ao retardo na progressão das metástases ósseas. Adicionalmente, metástases ósseas osteolíticas que se demonstraram refratárias à terapia citotóxica e hormonal podem apresentar evidências radiológicas de estabilização da doença ou esclerose.

A doença óssea de Paget, que é caracterizada por áreas localizadas de reabsorção e formação óssea aumentadas e remodelação óssea com alteração qualitativa na remodelação óssea, tem boa resposta ao tratamento com pamidronato dissódico. A remissão clínica e bioquímica da doença foi demonstrada por cintilografia óssea, redução na hidroxiprolina urinária e fosfatase alcalina sérica e por melhoria sintomática.

##### Farmacocinética

*Características Gerais:* O pamidronato dissódico apresenta forte afinidade por tecidos calcificados, não tendo sido observada a eliminação total do pamidronato do organismo durante o período em que foram realizados os estudos experimentais. Os tecidos calcificados são considerados como os locais de “eliminação aparente”.

*Absorção e Distribuição:* O pamidronato dissódico é administrado por infusão intravenosa. Por definição, a absorção é completa ao final da infusão.

As concentrações plasmáticas de pamidronato elevam-se rapidamente após o início da infusão, caindo rapidamente quando a infusão é interrompida. A meia-vida aparente no plasma é cerca de 48 minutos. As concentrações aparentes no *steady-state* (estado de equilíbrio) são atingidas com infusões de mais de 2 a 3 horas de duração. Os picos de concentrações plasmáticas de pamidronato dissódico de cerca de 10 nmol/mL são atingidos após infusão intravenosa de 60 mg administrados durante 1 hora. Em animais e no homem, uma porcentagem semelhante da dose é retida no organismo após cada administração de pamidronato dissódico. Assim, o acúmulo de pamidronato no osso não é limitado pela sua capacidade, sendo dependente somente da dose cumulativa total administrada. A porcentagem de pamidronato circulante ligado a proteínas plasmáticas é relativamente baixa (cerca de 54%), e aumenta quando as concentrações de cálcio estão patologicamente elevadas.

**Eliminação:** Pamidronato dissódico não parece ser biotransformado. Após infusão intravenosa, cerca de 20% a 55% da dose são recuperados na urina em 72 horas como pamidronato inalterado. Durante os períodos de estudos experimentais, a fração de dose remanescente permaneceu retida no organismo. A porcentagem da dose retida no organismo independe das doses administradas (intervalos de 15 a 180 mg) e das velocidades de infusão (intervalo de 1,25 a 60 mg/h). A eliminação do pamidronato na urina é biexponencial, com meias-vidas aparentes de cerca de 1 hora e 36 minutos, e 27 horas. O *clearance* plasmático aparente total é de cerca de 180 mL/min e o *clearance* renal aparente é de cerca de 54 mL/min. Há uma tendência de correlação entre o *clearance* renal de pamidronato e o *clearance* de creatinina.

**Características em pacientes:** O *clearance* hepático e metabólico do pamidronato não é significativo. No entanto, não é de se esperar que os distúrbios da função hepática influenciem a farmacocinética de pamidronato dissódico. Assim, pamidronato dissódico apresenta pequeno potencial para interações com outros fármacos, tanto no nível metabólico como no nível de ligação protéica. A AUC (área sobre a curva) plasmática média é aproximadamente dobrada em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30mL/min). A taxa de excreção urinária diminui com a redução do *clearance* de creatinina, embora a quantidade total excretada na urina não seja muito influenciada pela função renal. A retenção do pamidronato dissódico no organismo é similar em pacientes portadores ou não de insuficiência renal, não se fazendo necessário ajustes de dose nesses pacientes, quando se utilizam os esquemas de dose recomendados.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

A toxicidade do pamidronato dissódico caracteriza-se por efeito direto (citotóxico) em órgãos com alto suprimento de sangue, particularmente os rins após exposição intravenosa. O composto não é mutagênico e não parece ter potencial carcinogênico.

## **INDICAÇÕES**

Melidronato está indicado no tratamento de condições associadas ao aumento da atividade osteoclástica:

- Metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo;
- Hipercalemia induzida por tumor;
- Doença óssea de Paget.

## **CONTRAINDICAÇÕES**

Melidronato está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ou suspeita ao pamidronato dissódico, a outros bisfosfonatos e/ou demais componentes da fórmula.

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO APÓS ABERTO**

O produto deve ser completamente reconstituído com 10 mL de água estéril para injeção, antes de sua diluição. A água estéril para injeção não é fornecida com o produto.

Melidronato reconstituído com água para injeção é estável por até 24 horas, se mantido sob refrigeração (em temperatura entre 2<sup>o</sup>-8<sup>o</sup>°C).

Qualquer porção não utilizada do produto deve ser descartada.

## **POSOLOGIA**

### **Instruções para uso e manuseio:**

O pó líofilo nos frascos deve ser primeiramente reconstituído (com água estéril para injeção), ou seja, 30, 60 e 90 mg devem se completamente dissolvidos com 10 mL de água. A água estéril para injeção não é fornecida com o produto. O pH da solução reconstituída é de 6,0 a 7,0. É importante que o pó líofilo seja completamente dissolvido antes que a solução reconstituída seja retirada para diluição.

Pamidronato dissódico reconstituído com água para injeção é estável por até 24 horas, se mantido sob refrigeração (em temperatura entre 2<sup>o</sup>-8<sup>o</sup>°C). A solução de infusão preparada a partir da diluição do pó líofilo com um dos diluentes recomendados deve ser utilizada em 24 horas, contadas a partir do início da reconstituição do produto, quando armazenado à

temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Descartar qualquer porção não utilizada do produto. A solução reconstituída deve ser diluída em solução de infusão livre de cálcio (por exemplo, cloreto de sódio a 0,9% ou glicose a 5%) antes da administração. Pamidronato dissódico nunca deve ser administrado em *bolus*; após o preparo, deve ser infundido vagarosamente. A taxa de infusão não deve exceder a 60 mg/h (1 mg/min) e a concentração de pamidronato dissódico na solução de infusão não deve exceder a 90 mg/250 mL. Uma dose de 90 mg deve normalmente ser administrada em infusão de 2 horas, em 250 mL de solução de infusão. Entretanto, em pacientes com mieloma múltiplo e em pacientes com hipercalemia induzida por tumor, recomenda-se não exceder 90 mg em 500 mL por 4 horas. De modo a minimizar reações no local da infusão, a cânula deve ser inserida cuidadosamente em uma veia relativamente grande.

#### *Adultos e idosos*

- Metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo: A dose recomendada de pamidronato dissódico para o tratamento de metástases ósseas predominantemente líticas e mieloma múltiplo é de 90 mg, administrados em infusão única a cada 4 semanas. Em pacientes com metástases ósseas que recebem quimioterapia a intervalos de 3 semanas, pamidronato dissódico 90 mg, pode também ser administrado a cada 3 semanas.

- Hipercalemia induzida por tumor: Recomenda-se que os pacientes sejam reidratados com solução salina normal, antes ou durante o tratamento. A dose total de pamidronato dissódico a ser utilizada para um período de tratamento depende dos níveis iniciais de cálcio sérico do paciente. As diretrizes a seguir são derivadas de dados clínicos de valores de cálcio não corrigidos. Entretanto, doses dentro das variações fornecidas também são aplicáveis para valores de cálcio corrigidos por proteína sérica ou albumina em pacientes reidratados.

Cálcio sérico inicial		Dose total recomendada (mg)
(nmol/litro)	(mg %)	
Até 3,0	Até 12,0	15-30
3,0 – 3,5	12,0 – 14,0	30-60
3,5 – 4,0	14,0 – 16,0	60-90
> 4,0		90

A dose total de pamidronato dissódico pode ser administrada tanto em infusão única como em infusões múltiplas, durante 2 a 4 dias consecutivos. A dose máxima para cada tratamento é de 90 mg, tanto para o tratamento inicial como para os tratamentos subsequentes. Uma diminuição significativa no cálcio sérico é geralmente observada em 24 a 48 horas após a administração de pamidronato dissódico, e a normalização é geralmente atingida dentro de 3 a 7 dias. Se a normocalcemia não for atingida dentro desse período, uma dose adicional pode ser administrada. A duração da resposta pode variar de paciente para paciente, e o tratamento pode ser repetido sempre que houver recorrência da hipercalemia. A experiência clínica até o momento sugere que pamidronato dissódico pode se tornar menos eficaz à medida que o número de tratamentos aumenta.

- Doença óssea de Paget: A dose de pamidronato dissódico total recomendada para um período de tratamento é de 180 a 210 mg. Isto pode ser obtido administrando-se 6 doses unitárias de 30 mg uma vez por semana (dose total 180 mg), ou administrando-se 3 doses unitárias de 60 mg a cada duas semanas. Se a dose unitária utilizada for de 60 mg, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose inicial de 30 mg (dose total 210 mg). O esquema, omitindo-se a dose inicial, pode ser repetido após 6 meses, até a remissão, e quando houver recidiva da doença.

- Insuficiência renal: Os estudos farmacocinéticos indicam não ser necessário o ajuste de dose em pacientes com qualquer grau de insuficiência renal. Entretanto, até que se adquira maior experiência, recomenda-se a velocidade máxima de infusão de 20 mg/h em pacientes com insuficiência renal.

- Crianças: Não há experiência clínica com pamidronato dissódico em crianças.

**ATENÇÃO: ESTE MEDICAMENTO É UM SIMILAR QUE PASSOU POR TESTES E ESTUDOS QUE COMPROVAM A SUA EFICÁCIA, QUALIDADE E SEGURANÇA, CONFORME LEGISLAÇÃO VIGENTE.**

## **ADVERTÊNCIAS**

Pamidronato dissódico não deve ser administrado em *bolus*, deve sempre ser diluído e administrado por infusão intravenosa lenta (vide item “Posologia”). Pamidronato dissódico não deve ser administrado com outros bisfosfonatos, pois seus efeitos combinados não foram investigados.

## **PRECAUÇÕES**

Eletrólitos séricos, cálcio e fosfato devem ser monitorados após o início da terapia com pamidronato dissódico. Pacientes que tenham passado por cirurgia da tireóide podem ser particularmente susceptíveis ao desenvolvimento de hipocalcemia causada por hipoparatiroidismo relativo. Pacientes que recebam infusões frequentes de pamidronato dissódico por período de tempo prolongado, especialmente aqueles com doença renal prévia ou predisposição à insuficiência renal (ex.: pacientes com mieloma múltiplo e/ou hipercalcemia induzida por tumor), devem ter avaliações periódicas dos parâmetros laboratoriais e clínicos da função renal, visto que foi relatada deterioração da função renal (inclusive insuficiência renal), após tratamento de longo período com pamidronato dissódico em pacientes com mieloma múltiplo. Entretanto, a progressão da doença de base e/ou as complicações concomitantes estiveram também presentes e, portanto, não está comprovada a relação causal com pamidronato dissódico. Em pacientes com doença cardíaca, especialmente nos idosos, uma sobrecarga salina adicional pode precipitar insuficiência cardíaca (insuficiência ventricular esquerda ou insuficiência cardíaca congestiva). A febre (sintomas similares à gripe) pode também contribuir para essa deterioração.

Os pacientes com doença óssea de Paget, com risco de deficiência de cálcio ou de vitamina D, devem receber suplemento oral adicional de cálcio e vitamina D, de modo a minimizar o risco de hipocalcemia.

### ***Uso durante a gravidez e lactação:***

Em experimentos com animais, o pamidronato dissódico não apresentou potencial teratogênico nem afetou o desempenho reprodutivo geral ou a fertilidade. Em ratas, o parto prolongado e a reduzida taxa de sobrevivência dos filhotes foram provavelmente causadas por decréscimo nos níveis séricos maternos de cálcio. Foi demonstrado, em prenhes, que o pamidronato dissódico atravessa a barreira placentária, acumulando-se nos ossos do feto de maneira similar à observada em animais adultos. Não há experiência clínica para dar suporte à utilização de pamidronato dissódico em mulheres grávidas. Portanto, pamidronato dissódico não deve ser administrado durante a gravidez, exceto em casos de hipercalcemia com risco de vida. Um estudo em ratas lactantes demonstrou que o pamidronato dissódico passa para o leite materno. As mães em tratamento com pamidronato dissódico não devem, portanto, amamentar seus filhos.

### ***Crianças:***

Não há experiência clínica com pamidronato dissódico em crianças.

### ***Pacientes Idosos:***

Devem-se seguir as orientações gerais descritas anteriormente para os demais pacientes.

### ***Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas:***

Os pacientes devem ser alertados de que, muito raramente, pode ocorrer sonolência e/ou tontura após a infusão de pamidronato dissódico e, nesses casos, eles não devem dirigir veículos, operar máquinas potencialmente perigosas ou exercer atividades que possam se tornar perigosas devido a redução do estado de alerta.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pamidronato dissódico tem sido administrado concomitantemente com agentes anticancerígenos, utilizados comumente, sem apresentar interação. Pamidronato dissódico tem sido utilizado em combinação com calcitonina em pacientes com hipercalcemia grave, resultando em efeito sinérgico de queda mais rápida do cálcio sérico.

### *Incompatibilidades:*

O pamidronato dissódico forma complexos com cátions bivalentes e não deve ser adicionado a soluções intravenosas que contenham cálcio.

## REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de pamidronato dissódico geralmente são leves e transitórias. As reações adversas mais comuns são hipocalcemia assintomática e febre (um aumento na temperatura corporal de 1°C a 2°C), que ocorrem tipicamente nas primeiras 48 horas após a infusão. A febre geralmente desaparece espontaneamente e não requer tratamento. A hipocalcemia sintomática é rara.

	<b>Frequente &gt; 10%</b>	<b>Ocasional Entre &gt; 1% e 10%</b>	<b>Rara Entre &gt;0,001% e 1%</b>	<b>Casos Isolados &lt;0,001%</b>
<b>Organismo de modo geral</b>	Febre e sintomas semelhantes aos da gripe, algumas vezes acompanhados de fadiga e rubor	-	-	-
<b>Reações locais</b>	-	Reações no local da infusão (dor, vermelhidão, edema, endurecimento, flebite e tromboflebite)	-	-
<b>Sistema músculo- esquelético</b>	-	Dor óssea transitória, artralgia, mialgia e dor generalizada	Câimbra muscular	-
<b>Trato gastrointestinal</b>	-	Náuseas e vômitos	Anorexia, dores abdominais, diarreia, constipação e dispepsia	Gastrite
<b>Sistema Nervoso Central (SNC)</b>	-	Cefaleia	Hipocalcemia sintomática (parestesia, tetania), agitação, confusão, tontura, insônia, sonolência e letargia	Alucinações visuais e convulsão
<b>Sangue</b>	-	Linfocitopenia	Anemia e leucopenia	Trombocitopenia

<b>Sistema cardiovascular</b>	-	-	Hipotensão e hipertensão	Insuficiência ventricular esquerda (dispneia, edema pulmonar), insuficiência cardíaca congestiva (edema) causada por sobrecarga hídrica
<b>Sistema renal</b>	-	-	-	Hematúria, insuficiência renal aguda, deterioração de doença renal preexistente
<b>Pele</b>	-	-	<i>Rash</i> (erupção) cutâneo e prurido	-
<b>Órgãos dos sentidos</b>	-	-	-	Conjuntivite, uveíte (irite, iridociclite), esclerite, epiesclerite e xantopsia
<b>Outros</b>	-	-	Raros: reações alérgicas, entre elas reações anafilactoides, broncoespasmo / dispneia, edema de Quincke (angioneurótico) Muito raros: choque anafilático	Reativação de herpes simples e herpes zóster
<b>Alterações bioquímicas</b>	Hipocalcemia e hipofosfatemia	Hipomagnesemia	Hiperpotassemia, hipopotassemia e hipernatremia	Testes de função hepática anormais, aumento da creatinina S e de ureia sérica

Muitas dessas reações adversas podem estar relacionadas a doença de base.

### **SUPERDOSE**

Os pacientes que receberam doses mais elevadas do que as recomendadas devem ser cuidadosamente monitorados. Na ocorrência de hipocalcemia clinicamente significativa com parestesia, tetania e hipotensão, a reversão do quadro clínico poderá ser obtida por uma infusão de gluconato de cálcio.



## **ARMAZENAMENTO**

Melidronato deve ser armazenado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

Melidronato reconstituído com água estéril para injeção pode ser armazenado sob refrigeração entre 2° a 8°C por até 24 horas. Descartar qualquer porção não utilizada do produto.

Desde que observados os devidos cuidados de conservação, o prazo de validade de Melidronato é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

### **USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Registro no M.S. n.º: 1.2361.0072

Farmacêutica Responsável:

Lenita A. Alves Gnochí CRF-SP: 14.054

Fabricado por:

Cipla Limited

Plot n.º M-61, M-62 & M-63

Verna Indl. Estate, Verna, Salcette

Goa / Índia

Importado e Distribuído por:

Meizler Biopharma S/A.

Endereço: Alameda Juruá, 149 - Alphaville

CEP.: 06455-901 - Barueri - SP

C.N.P.J.: 64.711.500/0001-14

Nº lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

