

Senhor Licitante,

Solicito a Vossa Senhoria preencher o recibo do edital, remetendo-o à Comissão Permanente de Licitação, por meio do fax (62) 3235-2915 ou e-mail luciane.dutra@iquego.com.br ou licitacao@iquego.com.br

A não remessa do recibo exime o(a) Pregoeiro(a) da comunicação de eventuais retificações ocorridas no instrumento convocatório, bem como de quaisquer informações adicionais.

Goiânia, 22 de abril de 2014.

Luciane Rodrigues Dutra
Pregoeira

RECIBO DO PREGÃO Nº. 11/14

Objeto: AQUISIÇÃO DE MATERIAL DE EMBALAGEM (BULAS)

Razão Social:
CNPJ:
Endereço:
Cidade: **Estado:**
Fone: **Fax:**
E-mail:
Pessoa para contato:

Recebemos cópia do instrumento convocatório acima identificado.

Data:

Assinatura:

PREGÃO N° 11/14

Processo n° 200/2014

A **INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S/A – IUEGO**, através de sua Presidência, torna público que no dia **16.05.2014**, às **14:30 horas**, fará realizar Licitação na modalidade Pregão Presencial, do tipo **menor preço global**, para aquisição de **MATERIAL DE EMBALAGEM (BULAS)** discriminados no objeto deste Edital, obedecendo a lei n° 10.520/2002, Decreto Estadual n°. 7.468/2011 e subsidiariamente a lei n°. 8.666/93 e a Lei Complementar n°. 123/06 e Decreto Estadual n°. 7.466/2011 e Lei Estadual n°. 17.928/12.

Na hipótese de não haver expediente na data acima referida, fica o Pregão automaticamente transferido para o primeiro dia útil subsequente àquele, na mesma hora e local.

1 – DO OBJETO

1.1 - O objeto da presente Licitação é a aquisição de **MATERIAL DE EMBALAGEM - BULAS** discriminadas abaixo, conforme Especificação de Material de Embalagem e Termo de Referência, anexos.

Item	Descrição	Quantidade - Milheiro
01	Bula MS.IQ. Lamivudina + Zidovudina 150 + 300mg - Paciente	270
02	Bula MS.IQ.Lamivudina + Zidovudina 150 + 300mg – Profissional de Saúde	8
03	Bula MS.IQ.Lamivudina 150mg – Profissional de Saúde	5
04	Bula MS.IQ.Lamivudina 150mg – Paciente	240
05	Bula Iq.MS Lamivudina Sol.Oral –Terceirização Marinha	5.5

2 – DAS DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

2.1 – Os Envelopes contendo as Propostas e a Documentação deverão ser entregues até às **14:30 horas do dia 16.05.2014, na sala de Licitações da IUEGO** na Avenida Anhanguera 9.827, Bairro Ipiranga.

2.2 – Com a apresentação dos Envelopes a licitante imediatamente passa a expressar que:

a) - responde pela veracidade e autenticidade das informações constantes da documentação e da proposta que apresenta.

b) - assume inteira responsabilidade pelo fornecimento do material licitado e adere plenamente aos termos do presente Edital como parte integrante do Contrato que resultar, independentemente de sua transcrição.

c) - não há fato impeditivo à sua habilitação para participar desta licitação, bem como, que está ciente de que deverá declará-lo quando ocorrido durante o certame.

d) – As licitantes são responsáveis pela fidelidade e legitimidade das informações e dos documentos apresentados nesta licitação.

3 – DAS CONDIÇÕES PARA PARTICIPAÇÃO

3.1 – Somente poderão participar deste PREGÃO, empresas ou sociedades brasileiras ou estrangeiras em funcionamento no País.

3.2 – Não serão permitidas na presente Licitação, consórcios e/ou arrendamento por parte das empresas participantes do certame.

3.3 - As propostas e a documentação deverão ser apresentadas da seguinte forma:

ENVELOPE Nº. 1 – PROPOSTA COMERCIAL

PREGÃO PRESENCIAL Nº. 11/14

PROCESSO Nº. 200/2014

INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S.A. – IQUERO

AVENIDA ANHANGUERA, Nº. 9.827 – BAIRRO IPIRANGA

GOIANIA- GOIÁS

ENVELOPE Nº. 2 – DOCUMENTOS DE HABILITAÇÃO

PREGÃO PRESENCIAL Nº. 11/14

PROCESSO Nº. 200/2014

INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S.A. – IQUERO

AVENIDA ANHANGUERA, Nº. 9.827 – BAIRRO IPIRANGA

GOIANIA- GOIÁS

3.4 – Os envelopes deverão estar identificados (PROPOSTA COMERCIAL – DOCUMENTOS DE HABILITAÇÃO), fechados e endereçados a IQUERO, no endereço supracitado e identificados com a numeração acima.

3.5 – É expressamente vedada a participação de empresas:

3.5.1 Que se encontre em processo de falência, dissolução, sob concursos de credores ou recuperação judicial ou extrajudicial;

3.5.2 Que tenha sido declarada inidônea pela Administração Pública e, caso participe do processo licitatório, estará sujeita às penalidades previstas no Art. 97, parágrafo único da Lei Federal nº 8.666/93.

3.5.3 Que esteja suspensa de licitar junto ao CADFOR – da Superintendência de Suprimentos e Logística da Secretaria de Estado de Gestão e Planejamento SEGPLAN;

3.5.4 Que esteja reunida em consórcio, regime de cooperativa, ou grupo de empresas;

3.5.5 Cujos sócios ou diretores pertençam, simultaneamente, a mais de uma firma Licitante;

3.5.6 Que esteja em mora ou inadimplente na Indústria Química do Estado de Goiás S/A.

3.6 As licitantes arcarão com todos os custos decorrentes da elaboração e apresentação de suas propostas, sendo que a IQUÉGO não será, em nenhum caso, responsável por esses custos, independentemente da condução ou do resultado do processo licitatório.

3.7 – As Microempresas e Empresas de Pequeno Porte terão tratamento favorecido previsto no Decreto Estadual nº. 7.466/2011, Lei Estadual nº. 17.928/12 e na Lei Complementar 123/2006, quanto à documentação exigida para efeito de comprovação de regularidade fiscal, mesmo que apresente alguma restrição, deverão apresentar no certame, toda documentação fiscal.

3.8 – O enquadramento como Microempresa ou Empresa de Pequeno Porte, para efeito do tratamento diferenciado previsto no Decreto Estadual nº. 7.466/2011, Lei Estadual nº. 17.928/12 e na Lei Complementar 123/2006, deverá ser comprovada mediante a apresentação dos seguintes documentos:

3.8.1 – Certidão que ateste o enquadramento expedida pela Junta Comercial ou documento gerado pela Receita Federal por intermédio de consulta realizada no sítio www.receita.fazenda.gov.br/simplesnacional, podendo ser confrontado com as peças contábeis apresentadas no certame licitatório.

3.8.2 – Declaração assinada pelo representante legal da Licitante, de que cumprem as exigências legais para usufruírem dos direitos previstos, conforme modelo a seguir:

DECLARAÇÃO (DENTRO DO ENVELOPE PROPOSTA)

REF. PREGÃO Nº

(NOME DA EMPRESA) CNPJ n.º, sediada (endereço completo), por intermédio de seu representante legal o (a) Sr. (Sra.), portador(a) da Carteira de Identidade nº, CPF nº, DECLARA, sob as penas da lei, que cumpre os requisitos legais da qualificação como Microempresa ou Empresa de Pequeno Porte e esta apto para usufruir do tratamento favorecido, estabelecidos nos artigos 42 a 49 da Lei complementar nº. 123/2006 e Decreto Estadual nº. 7.466/2011.

Local e Data

(a): _____

Nome e Número da Identidade do declarante

3.9 - DECLARAÇÃO firmada pelo representante legal da empresa licitante, de não haver nenhum dos impedimentos previstos nos incisos do § 4º do Artigo 3º da Lei Complementar 123/06.

DECLARAÇÃO (DENTRO DO ENVELOPE PROPOSTA)

REF. PREGÃO Nº

(NOME DA EMPRESA) CNPJ n.º, sediada (endereço completo), por intermédio de seu representante legal o (a) Sr. (Sra.)

....., portador(a) da Carteira de Identidade nº, CPF nº
....., DECLARA, sob as penas da lei, para fins legais de tratamento diferenciado no Pregão nº, previsto na Lei Complementar nº 123/06, não haver nenhum dos impedimentos previstos nos incisos do § 4º do Artigo 3º da Lei Complementar 123/06.

Local e Data

(a): _____
Nome e Número da Identidade do declarante

3.10 - Não poderão se beneficiar do regime diferenciado e favorecido em licitações concedido às microempresas e empresas de pequeno porte pela Lei Complementar nº 123, de 14 de dezembro de 2006, licitantes que se enquadrem em qualquer das exclusões relacionadas no artigo terceiro da referida Lei.

3.11 - A falsa declaração ou a não apresentação da documentação comprobatória quando solicitada, implicará na abertura de processo administrativo e consequente aplicação das sanções cabíveis.

4 – DA REPRESENTAÇÃO E CREDENCIAMENTO

4.1 – No dia, hora e local designados para recebimento dos envelopes, cada licitante far-se-á representar da seguinte forma:

4.1.1 – Se por seu titular, diretor, sócio ou gerente, munido de cópia do estatuto ou contrato social, ou instrumento específico que lhe confira poderes para tanto, devendo identificar-se, exibindo a carteira de identidade ou outro documento equivalente;

4.1.2 – Se por outra pessoa, devidamente credenciada por instrumento público ou particular de procuração, ou carta de credenciamento conforme modelo ANEXO “C”, com poderes para formular ofertas e lances de preço e praticar todos os demais atos pertinentes ao certame em nome da representada, devendo identificar-se, exibindo a carteira de identidade ou outro documento equivalente.

4.1.3 – Somente estas pessoas terão poderes para a formulação de propostas e para a prática de todos os demais atos inerentes ao certame.

4.1.4 – Todas as licitantes deverão apresentar juntamente com os Envelopes Documentação e Proposta, DECLARAÇÃO dando ciência de que cumpriram plenamente os requisitos exigidos no Edital de Pregão nº 11/14 para habilitação.

DECLARAÇÃO JUNTAMENTE COM DOCUMENTOS DE CREDENCIAMENTO (FORA DOS ENVELOPES)

(NOME DA EMPRESA) _____ CNPJ n.º _____, sediada (endereço completo) _____, declara, sob as penas da lei, que atende todos os requisitos exigidos no Edital de Pregão nº 11/14, para habilitação, declarando ainda estar ciente de que a falta de atendimento a qualquer exigência para habilitação ensejará aplicação de penalidade ao declarante.

Local e Data

(a): _____
Nome e Número da Identidade do declarante

5 – DA SESSÃO DO PREGÃO

5.1 – A sessão de recebimento e abertura dos envelopes contendo a proposta de preço e os documentos de habilitação, será realizado (a) pelo (a) pregoeiro (a) designado (a) pela Portaria nº. 09/14 – PRESI, no local, data e horário indicados no preâmbulo deste Edital, sendo recomendável à presença dos participantes com quinze minutos de antecedência em relação ao horário previsto para a sua abertura, e desenvolver-se-á da seguinte forma:

5.1.1 – Declarada a abertura da sessão pela Pregoeira, não cabe desistência da proposta, salvo por motivo justo, decorrente de fato superveniente e aceito pela Pregoeira.

5.1.2 – Credenciamento dos licitantes, na forma do item 4 deste Edital.

5.1.3 – Recolhimento dos envelopes contendo as propostas de preço e documentos de habilitação.

5.1.4 – Abertura dos envelopes contendo as propostas de preço, sendo feita a sua conferência e posterior rubrica pelo Pregoeiro e licitantes presentes.

5.1.5 – Análise da conformidade com as exigências do Edital.

5.1.6 – Analisadas as propostas, serão desclassificadas as que:

a) forem elaboradas em desacordo com os termos deste edital.

b) apresentarem preços excessivos ou manifestamente inexequíveis, assim considerados aqueles que não venham a ter demonstrada sua viabilidade através de documentação que comprove que os custos são coerentes com os de mercado;

c) apresentarem preços totais ou unitários simbólicos, irrisórios ou de valor zero;

d) apresentarem proposta alternativa.

5.1.7 – Classificação das propostas de preços para fins de lances verbais, observando-se:

5.1.7.1 – Todas as propostas cuja variação de preços situar-se no limite de até 10% (dez por cento) acima do menor preço.

5.1.7.2 – Caso não haja pelo menos (03) três propostas nas condições definidas no subitem anterior, serão classificadas as melhores propostas subsequentes, até o máximo de (03) três, qualquer que tenham sido os preços oferecidos nas propostas escritas.

5.1.7.3 – Em seguida, será dado início a etapa de apresentação de lances verbais.

5.1.7.4 – Os lances verbais serão formulados pelos proponentes de forma sucessiva, em valores distintos e decrescentes, a partir do autor da proposta de maior preço, seguido dos demais, em ordem decrescente, até que não haja mais lances;

5.1.7.5 – A cada nova rodada será efetivada a classificação momentânea das propostas, o que definirá a seqüência dos lances seguintes;

5.1.7.6 – Somente serão admitidos lances verbais em valores inferiores aos anteriormente propostos pelo mesmo licitante;

5.1.7.7 – A desistência em apresentar lance verbal, quando convocado pelo Pregoeiro, implicará a exclusão do licitante da etapa de lances verbais e na manutenção do último preço apresentado pelo licitante, para efeito de ordenação das propostas;

5.1.8 – A licitante excluída na forma deste subitem poderá oferecer novos lances caso a licitante vencedora seja inabilitada, observada a ordem de classificação.

5.1.9 – Não poderá haver desistência dos lances ofertados, sujeitando-se o proponente desistente às penalidades cabíveis.

5.1.10 - Não se realizando lances verbais, será verificada a conformidade entre a proposta escrita de menor preço e o valor estimado para a contratação e, na hipótese de ela vir a ser desclassificada, ou ainda inabilitada, o pregoeiro deverá restabelecer a etapa competitiva de lances entre os licitantes, obedecendo aos critérios dos subitens 5.1.7.1 e 5.1.7.2 deste edital;

5.1.11 - Havendo apenas uma proposta, desde que atenda a todas as condições do edital e estando o seu preço compatível com os praticados no mercado, poderá ela ser aceita devendo o pregoeiro negociar, visando a obter preço melhor;

5.1.12 - Declarado o encerramento da etapa competitiva, o pregoeiro examinará a aceitabilidade da primeira oferta classificada, quanto ao objeto e valor, decidindo motivadamente a respeito;

5.1.13 - Concluída a etapa classificatória das propostas e dos lances verbais e sendo aceitável a proposta de menor preço, verificada as condições de desempate estabelecidas nos arts. 43 a 45 da Lei Complementar federal n. 123/2006, o pregoeiro dará início à fase de habilitação com a abertura do envelope contendo a documentação do proponente da melhor oferta, confirmando as suas condições de habilitação;

5.1.14 – Neste Pregão será assegurada, como critério de desempate, preferência de contratação para as Microempresas e Empresas de Pequeno Porte (Lei Complementar nº. 123/06, Decreto Estadual nº. 7.466/2011 e Lei Estadual nº. 17.92/2012).

a) entende-se por empate aquelas situações em que as propostas apresentadas pelas Microempresas e Empresas de Pequeno Porte sejam iguais ou até 5% (cinco por cento) superiores à proposta menor preço classificada conforme determina o § 2º do artigo 44 da Lei Complementar nº. 123/06 e § 2º do artigo 4º do Decreto Estadual nº. 7.466/2011 e § 1º do artigo 6º da Lei Estadual nº. 17.928/12.

5.1.15 – Para efeito do disposto no subitem 5.1.13, ocorrendo o empate, proceder-se-á da seguinte forma:

a) a Microempresa ou Empresa de Pequeno Porte melhor classificada poderá apresentar proposta de preço inferior àquela considerada vencedora do certame, situação em que será adjudicado em seu favor o objeto licitado;

b) não ocorrendo à contratação da Microempresa ou Empresa de Pequeno Porte, da forma descrita na alínea “a” do subitem 5.1.14, serão convocadas as remanescentes que porventura se enquadrem na hipótese da alínea “a” do subitem 5.1.13, na ordem classificatória, para o exercício do mesmo direito;

c) no caso de equivalência dos valores apresentados pelas Microempresas ou Empresas de Pequeno Porte que se encontrem nos intervalos estabelecidos na alínea “a” do subitem 5.1.13 deste Edital, será realizado sorteio entre elas para que se identifique àquela que primeiro poderá apresentar melhor oferta.

5.1.15.1 – Na hipótese da não-contratação nos termos previstos subitem 5.1.14 deste Edital, o objeto licitado será adjudicado em favor da proposta originalmente vencedora do certame (Lei Complementar nº. 123/06).

5.1.15.2 – O disposto no subitem 5.1.14 somente se aplicará quando a melhor oferta inicial não tiver sido apresentada por Microempresa ou Empresa de Pequeno Porte (Lei Complementar nº. 123/06).

5.1.15.3 – A Microempresa ou Empresa de Pequeno Porte melhor classificada será convocada para apresentar nova proposta no prazo máximo de 5 (cinco) minutos após o encerramento dos lances, sob pena de preclusão (Lei Complementar nº. 123/06).

5.1.16 – Após este ato, será encerrada a etapa competitiva e ordenadas às ofertas, exclusivamente pelo critério de menor preço, atendidos os requisitos da Lei Complementar nº 123/06.

5.1.17 - Declarado o encerramento da etapa competitiva, o pregoeiro examinará a aceitabilidade da primeira oferta classificada, quanto ao objeto e valor, decidindo motivadamente a respeito;

5.1.18 - Concluída a etapa classificatória das propostas e dos lances verbais e sendo aceitável a proposta de menor preço, verificada as condições de desempate estabelecidas nos arts. 43 a 45 da Lei Complementar federal n. 123/2006 e artigos 4º e 5º do Decreto Estadual nº. 7.466/2011 , o pregoeiro dará início à fase de habilitação com a abertura do envelope contendo a documentação do proponente da melhor oferta, confirmando as suas condições de habilitação;

5.1.19 – Constatado o atendimento pleno às exigências editalícias, será declarado o proponente vencedor, sendo-lhe adjudicado o objeto deste Pregão.

5.1.20 – Se a oferta não for aceita, o pregoeiro restabelecerá a etapa competitiva de lance entre os licitantes, obedecendo aos critérios do art. 12, incisos IV e V do Decreto Estadual nº. 7.468/11.

5.1.21 – Caso não se realize lances verbais ou, havendo, após a decisão quanto à aceitabilidade da proposta classificada em primeiro lugar e, ainda, na hipótese do subitem anterior, a Pregoeira poderá negociar diretamente com o proponente para que seja obtido preço melhor.

5.1.22 – Da reunião lavrar-se-á ata circunstanciada, na qual serão registradas as ocorrências relevantes e que, ao final, deverá ser assinada pela Pregoeira, licitantes presentes e membros da equipe de apoio.

5.1.23 – O descumprimento de requisitos estabelecidos neste Edital e seus Anexos, implicará na desclassificação da proposta.

5.1.24 – Para a contratação, o licitante vencedor deverá encaminhar, no prazo de até 02 (dois) úteis após o encerramento da sessão, nova planilha de preços, com os valores readequados aos que tiverem sido ofertados no lance verbal.

5.1.25 – Em caso de divergência entre informações contidas em documentação impressa e na proposta específica prevalecerão as da proposta.

6 – DA PROPOSTA DE PREÇOS

6.1 – ENVELOPE 1 - “ PROPOSTA DE PREÇOS”, opaco e fechado, deverá exibir no seu anverso:

- ENVELOPE 1 - “PROPOSTA DE PREÇO”
- Razão Social da Licitante
- Endereço completo da Licitante
- INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S/A - IUEGO
- Av. Anhanguera, 9.827 - Bairro Ipiranga - Goiânia - Goiás;
- PREGÃO Nº 11/14;
- Abertura: 16.05.2014 às 14:30 horas

6.2 – As propostas deverão ser apresentadas em uma via, impressa em papel timbrado da proponente, elaborada em língua portuguesa, com linguagem clara, datada e assinada, sem emendas, rasuras ou entrelinhas, mencionando o número deste Pregão, e deverão conter:

6.2.1 – Preço unitário, milheiro e total do item cotado – CIF Goiânia, incluindo impostos, taxas, fretes, despesas com carga e descarga, embalagens, seguros e encargos de qualquer natureza que incidam ou venham incidir sobre o objeto da licitação.

6.2.2 – ESPECIFICAÇÃO DETALHADA DO OBJETO em conformidade com Termo de Referência - ANEXO “A”. (incluir tipo do papel, cor, gramatura, características dimensionais), e demais itens constantes na EME - Especificação do material de embalagens. (OBS. O licitante deverá descrever na íntegra as especificações citadas).

6.2.3 – Prazo de validade da proposta, não inferior a 60 (sessenta dias) contados da data de sua apresentação.

6.2.4 – Nome ou razão social da proponente, CNPJ ou CPF, endereço, telefone, fax e, se possuir, endereço eletrônico (e-mail).

6.2.5 – Indicação do banco, o número da conta corrente e da agência (código e endereço) da empresa licitante, bem como nome, número da Carteira de Identidade, CPF, estado civil e endereço residencial do representante da empresa, para fins de assinatura do contrato.

6.3 – Serão desclassificadas as propostas que não atenderem às exigências do presente Edital e seus Anexos, sejam omissas ou apresentem irregularidades, ou defeitos capazes de dificultar o julgamento.

6.4 – As propostas poderão ser corrigidas automaticamente pela Pregoeira, caso contenham erros de soma e/ou multiplicação, bem como divergências entre o preço unitário e o total do item, hipótese em que prevalecerá sempre o primeiro.

6.5 - O proponente deve declarar, sob as penalidades cabíveis, a inexistência de fato superveniente que possa impedir a sua habilitação neste certame, inclusive na vigência contratual caso venha a ser contratado pela IUEGO, conforme modelo de declaração abaixo:

DECLARAÇÃO (NO ENVELOPE PROPOSTA)

Pregão nº 11/14

(NOME DA EMPRESA) _____ CNPJ n.º _____, sediada (endereço completo) _____, declara, sob as penas da lei, que até a presente data inexistem fatos impeditivos para sua habilitação no presente processo licitatório, ciente da obrigatoriedade de declarar ocorrências posteriores.

Local e Data

(a): _____

Nome e Número da Identidade do declarante

7 – DA HABILITAÇÃO

7.1 – ENVELOPE 2 - “DOCUMENTAÇÃO”, opaco e fechado, deverá conter os documentos relacionados no item 7.2, indicando no seu anverso:

- ENVELOPE 2 - “DOCUMENTAÇÃO”
- Razão Social da Licitante;
- Endereço completo da Licitante;
- INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S/A – IQUÉGO;
- Av. Anhanguera, 9.827 - Bairro Ipiranga - Goiânia - Goiás;
- PREGÃO Nº 11/14;
- Abertura: 16.05.2014 às 14:30 horas.

7.2 – As empresas deverão apresentar a DOCUMENTAÇÃO a seguir indicada, que comporá o ENVELOPE 2, cópia autenticada ou publicação oficial, sem emendas, rasuras ou entrelinhas, preparadas de tal forma a não conter folhas soltas preferencialmente na ordem solicitada, numeradas sequencialmente, da primeira à última folha:

7.2.1 – Certificado de Registro Cadastral da licitante na IQUÉGO ou em outro Órgão da Administração Pública se houver.

7.2.1.1 – O certificado de Registro cadastral acima referido substitui os documentos relacionados nos subitens 7.2.2 a 7.2.6 com exceção do 7.2.3.

7.2.2 – Ato Constitutivo, Estatuto ou Contrato Social em vigor, devidamente registrado em se tratando de sociedades comerciais, e, no caso de sociedades por ações, acompanhado de documentos de eleição de seus administradores.

7.2.3 – Cédula de Identidade e CPF do(s) representante(s) legal(is) da Empresa, com poderes para assinatura do contrato.

7.2.4 – Decreto de autorização, em se tratando de empresa ou sociedade estrangeira em funcionamento no País, e ato de registro ou autorização para funcionamento expedido pelo órgão competente, quando a atividade assim o exigir.

7.2.5 – Prova de inscrição no Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica – CNPJ

7.2.6 – Prova de inscrição no Cadastro de Contribuintes Estadual e Municipal, se houver, relativo ao domicílio ou sede da licitante, pertinente ao seu ramo de atividade e compatível com o objeto contratual.

7.2.7 – Certidão Conjunta Negativa de Débitos Relativos aos Tributos Federais e Dívida Ativa da União.

7.2.8 – Certidão Negativa de Débitos com o INSS - Instituto Nacional de Seguridade Social (CND).

7.2.9 - Prova de regularidade para com a Fazenda Estadual do domicílio do licitante.

7.2.10 – Prova de Regularidade para com a Fazenda Municipal do domicílio do licitante.

7.2.11 – Certidão de Regularidade com o FGTS - Fundo de Garantia por Tempo de Serviço.

7.2.12 – Prova de Regularidade para com a Fazenda Pública do Estado de Goiás.

7.2.13 – Certidão Negativa de Débitos Trabalhistas – CNDT (Lei nº. 12.440 de 07 de julho de 2011).

7.2.14 – Certidão Negativa de Falência ou Concordata expedida pelo Cartório Distribuidor da sede da pessoa jurídica.

7.2.15 – Atestado(s) emitido(s) por pessoa jurídica de direito público ou privado, comprovando fornecimento anterior, compatível com o objeto licitado em condições adequadas de qualidade e regularidade, de acordo com este Edital.

7.2.16 – Declaração da licitante, subscrita por seu representante legal, de que se encontra em situação regular perante o Ministério do Trabalho, no que se refere à observância do disposto no inciso XXXIII, do artigo 7º da Constituição Federal, conforme modelo abaixo:

DECLARAÇÃO DE SITUAÇÃO REGULAR NO MINISTÉRIO DO TRABALHO

Eu (nome completo), representante legal da empresa (nome da pessoa jurídica), interessada em participar do Pregão nº. 11/14, declaro sob as penas da lei, que, nos termos do artigo 27, inciso V, da Lei Federal nº. 8.666/93, que a mesma se encontra em situação regular perante o Ministério do Trabalho, no que se refere à observância do disposto no inciso XXXIII, do artigo 7º, da Constituição Federal.

_____, _____ de _____ de _____

NOME E ASSINATURA DO REPRESENTANTE LEGAL

7.3 – As Microempresa ou Empresa de Pequeno Porte deverão apresentar toda a documentação exigida para efeito de comprovação de regularidade fiscal, **mesmo que esta apresente alguma restrição (Lei Complementar nº. 123/06).**

7.3.1 – Havendo alguma restrição na comprovação da regularidade fiscal das microempresas e empresas de pequeno porte, será assegurado o prazo de até 4 (quatro) dias úteis, para a regularização da documentação, contados no momento em que o proponente for declarado vencedor do certame.

7.3.1.1 – O motivo da irregularidade fiscal pendente deverá ficar registrado em ata, bem como a indicação do documento necessário para comprovar a regularização.

7.3.2 – A não-regularização da documentação, no prazo previsto no subitem 7.3.1, deste Edital, implicará decadência do direito à contratação, sem prejuízo das sanções previstas no art. 81 da Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993 e as contidas neste Edital, sendo facultado à Administração convocar os licitantes remanescentes, na ordem de classificação, para a assinatura do contrato, ou revogar a licitação

7.4 – A comprovação de regularidade fiscal das Microempresas e Empresas de Pequeno porte somente será exigida para efeito de assinatura do contrato (artigo 42, Lei Complementar nº 123/06).

7.5 - As certidões apresentadas que não tiverem a data de validade prevista, será considerada válida por 90 (noventa) dias, contados da data da expedição.

7.6 - Não serão autenticadas cópias de documentos durante o credenciamento dos representantes das licitantes ou durante a realização do Pregão, nem pela Pregoeira nem pelos integrantes da equipe de apoio.

8 – DO JULGAMENTO

8.1 – No julgamento das propostas considerar-se-á vencedora aquela que estiver de acordo com os termos deste Edital e ofertar o **MENOR PREÇO GLOBAL**

8.2 – Serão desclassificadas:

8.2.1 – As propostas em que as especificações do objeto estiverem em desacordo com as especificações contidas neste edital.

8.2.2 – As propostas com valor global superior aos praticados no mercado ou com preços manifestamente inexequíveis, assim considerados aqueles que não tenham conseguido demonstrar sua viabilidade por meio de documentação que os custos dos insumos são coerentes com os de mercado e de que os coeficientes de produtividade são compatíveis com a execução do objeto do contrato.

8.3 – A classificação obedecerá à ordem crescente dos preços propostos.

8.4 – Neste Pregão será assegurada, como critério de desempate, preferência de contratação para as Microempresas e Empresas de Pequeno Porte.

8.4.1 – Entendem-se por empate aquelas situações em que as propostas apresentadas pelas Microempresas e Empresas de Pequeno Porte sejam iguais ou até 5% (cinco por cento) superior ao melhor preço após a fase de lances.

8.5 – Para efeito do disposto no subitem 8.4, ocorrendo o empate, proceder-se-á da seguinte forma:

a) a Microempresa ou Empresa de Pequeno Porte melhor classificada poderá apresentar proposta de preço inferior àquela detentora da melhor oferta, situação em que poderá ser adjudicado em seu favor o objeto licitado;

b) não ocorrendo à contratação da Microempresa ou Empresa de Pequeno Porte, na forma descrita na alínea “a” do subitem 8.5, serão convocadas as remanescentes que porventura se enquadrem na hipótese do subitem 8.4.1, na ordem classificatória, para o exercício do mesmo direito;

c) no caso de equivalência dos valores apresentados pelas Microempresas e Empresas de Pequeno Porte que se encontrem nos intervalos estabelecidos no subitem 8.4.1 deste Edital, será realizado sorteio entre elas para que se identifique àquela que primeiro possa apresentar melhor oferta.

8.5.1 – Na hipótese da não-contratação nos termos previstos subitem 8.6 deste Edital, o objeto licitado será adjudicado em favor da proposta originalmente detentora da melhor oferta, desde que atendidas as condições habilitatórias.

8.5.2 – O disposto no subitem 8.6 somente se aplicará quando a melhor oferta inicial não tiver sido apresentada por Microempresa ou Empresa de Pequeno Porte .

8.5.3 – A Microempresa ou Empresa de Pequeno Porte melhor classificada será convocada para apresentar nova proposta no prazo máximo de 5 (cinco) minutos após o encerramento dos lances, sob pena de preclusão.

8.6 – Após este ato, será encerrada a etapa competitiva e ordenadas às ofertas, exclusivamente pelo critério de menor preço.

8.7 – A Pregoeira examinará a aceitabilidade, quanto ao objeto e valor apresentado pela primeira classificada, conforme definido neste edital e seus anexos, decidindo motivadamente a respeito.

8.8 – Sendo aceitável a oferta, será verificado o atendimento das condições habilitatórias pela licitante que a tiver formulado.

8.9 – Constatado o atendimento pleno às exigências editalícias, será declarado o proponente vencedor, sendo-lhe adjudicado o objeto deste Pregão.

8.10 – Se a oferta não for aceitável ou se o proponente não atender às exigências habilitatórias, a Pregoeira examinará as ofertas subsequentes na ordem de classificação, inclusive quanto a sua aceitabilidade, até a apuração de uma proposta que atenda a todas as exigências editalícias, sendo o respectivo proponente declarado vencedor e a ele adjudicado o objeto deste Pregão.

8.11 – Caso não se realize lances verbais ou, havendo, após a decisão quanto à aceitabilidade da proposta classificada em primeiro lugar e, ainda, na hipótese do subitem anterior, a Pregoeira poderá negociar diretamente com o proponente para que seja obtido preço melhor.

8.12 – Da reunião lavrar-se-á ata circunstanciada, na qual serão registradas as ocorrências relevantes e que, ao final, deverá ser assinada pela Pregoeira, licitantes presentes e membros da equipe de apoio.

8.13 – O descumprimento de requisitos estabelecidos neste Edital e seus Anexos, implicará na desclassificação da proposta.

8.14 – Em caso de divergência entre informações contidas em documentação impressa e na proposta específica prevalecerão as da proposta.

8.15 – O resultado do julgamento das propostas será afixado no mural da comissão permanente de licitações da IQUÉGO.

9 – DO PRAZO E CONDIÇÕES DE ENTREGA

9.1 – A licitante vencedora terá o prazo de 03 (três) dias, o qual deverá ser contado a partir da homologação da presente licitação e da comunicação feita pela IQUÉGO para assinar o contrato de fornecimento, nos termos da minuta contratual que é parte integrante deste edital.

9.2 – O contrato será firmado pelo período de 06 (seis) meses, podendo ser prorrogado, mediante acordo entre as partes, caso não tenha sido entregue todo quantitativo licitado.

9.3 – A contratada deverá, APÓS O RECEBIMENTO DA ORDEM DE COMPRA, fazer as entregas dos objetos licitados em conformidade com a especificação de material de embalagem e Termo de Referência no almoxarifado da IQUÉGO da seguinte forma:

Item	Descrição	Prazo de Entrega	Quantidade – Milheiro
01	Bula MS.IQ. Lamivudina + Zidovudina 150 + 300mg - Paciente	20 dias após a emissão da ordem de compra	270
02	Bula MS.IQ.Lamivudina + Zidovudina 150 + 300mg – Profissional de Saude	20 dias após a emissão da ordem de compra	8
03	Bula MS.IQ.Lamivudina 150mg – Profissional de Saude	20 dias após a emissão da ordem de compra	5
04	Bula MS.IQ.Lamivudina 150mg – Paciente	20 dias após a emissão da ordem de compra	240
05	Bula Iq.MS Lamivudina Sol.Oral –Terceirização Marinha	20 dias após a emissão da ordem de compra	5.5

9.4 – A IQUÉGO emitirá Ordem de Compra para o objeto licitado.

9.4.1 – O licitante vencedor deverá encaminhar uma amostra ao Desenvolvimento de Embalagens da IQUÉGO para CONFIRMAÇÃO DA ARTE DO PRODUTO, antes de confeccionar o lote referente a cada pedido. O recebimento do referido material está condicionado a esta previa aprovação.

9.4.2 – Cada volume do material entregue deve ser identificado conforme informativo constante no Anexo “A”. O material entregue deve ter no mínimo 75% do prazo de validade declarado no produto a transcorrer.

9.4.3 – Em cumprimento à RDC nº 17 de 19/04/2010 da ANVISA, deve constar na etiqueta de identificação do material de embalagem adquirido, data de fabricação e validade.

9.5 – O recebimento e conferência do objeto serão efetuados por uma Comissão, indicada pela Gerência do Controle de Qualidade da IQUÉGO, que recusará a mercadoria que não atender as especificações contidas no Edital e seus Anexos.

9.5.1 - Somente serão recebidos na IQUÉGO, produtos com número de lote do fabricante, acompanhados de laudo de qualidade, emitido pelo mesmo e em cuja Nota Fiscal conste o respectivo número de lote.

9.6 – Em caso de devolução do material em desacordo com o pedido, a adjudicatária deverá substituir imediatamente a mercadoria, arcando com o ônus da multa estipulada no item 12 deste Edital.

9.7 – O objeto licitado deverá ser entregue no almoxarifado da IQUÉGO, sendo que o transporte é de total responsabilidade da licitante que deverá obedecer as condições exigidas no ANEXO “B” deste Edital, Cláusula Sétima.

9.8 – O recebimento em caráter definitivo não retira da contratada a responsabilidade sobre o produto oferecido que, se apresentar qualquer irregularidade, dentro de sua validade, será devolvido, sujeitando-se a mesma contratada, ainda, às penalidades previstas neste contrato e na Lei.

10 – DO PAGAMENTO

10.1 – Os pagamentos serão efetuados no prazo de 30 (trinta) dias, após o recebimento da respectiva fatura com a aprovação do insumo pelo Laboratório de Controle de Qualidade da IQUÉGO com o aceite definitivo da IQUÉGO.

10.2 – A IQUEGO somente efetuará o pagamento de Notas Fiscais ou duplicatas contra ela emitidas, à proponente vencedora, estando vedada à negociação de tais títulos com terceiros.

10.3 – Os recursos financeiros necessários a execução do contrato estão assegurados através de recursos próprios provenientes de venda de medicamentos para o Ministério da Saúde e venda paralela.

11 – DOS RECURSOS

11.1 – Declarado vencedor, qualquer licitante poderá, no final da sessão, manifestar imediata e motivadamente a intenção de recorrer, com registro em ata da síntese dos seus motivos, quando lhe será concedido o prazo de 3 (três) dias úteis para a apresentação das razões do recurso e, desde logo, intimados os demais licitantes a apresentar, caso queiram, contra-razões, em igual número de dias, que começarão a correr do término do prazo do recorrente, sendo-lhes assegurada vista imediata dos autos.

11.1.1 – Não será admitida apresentação das razões de recursos, por intermédio de fac-símile ou via e-mail.

11.2 - Qualquer licitante poderá manifestar motivadamente a intenção de interpor recurso contra a decisão do pregoeiro, explicitando sucintamente suas razões.

11.3 - A intenção motivada de recorrer é aquela que identifica, objetivamente, os fatos e o direito que a licitante pretende que sejam revistos pelo pregoeiro.

11.4 - A falta de manifestação imediata e motivada da licitante importará decadência do direito de recurso.

11.5 - O exame, a instrução e o encaminhamento dos recursos à autoridade competente para apreciá-los serão realizados pelo pregoeiro no prazo de até 3 (três) dias úteis, podendo este prazo ser dilatado até o dobro, por motivo justo. O encaminhamento à autoridade superior se dará apenas se o pregoeiro, justificadamente, não reformar sua decisão.

11.6 - A autoridade competente terá o prazo de até 3 (três) dias úteis para decidir o recurso, podendo este prazo ser dilatado até o dobro, por motivo justo, devidamente comprovado.

11.7 - Decididos os recursos e constatada a regularidade dos atos procedimentais, o pregoeiro adjudicará o objeto ao licitante vencedor e homologará a licitação, sendo o adjudicatário convocado para assinar o contrato no prazo estabelecido no edital.

12 – DAS SANÇÕES ADMINISTRATIVAS

12.1 - O licitante que, convocado dentro do prazo de validade de sua proposta, não celebrar o contrato, deixar de entregar ou apresentar documentação falsa exigida para o certame, ensejar o retardamento da execução do seu objeto, não mantiver a proposta, falhar ou fraudar na execução do contrato, comportar-se de modo inidôneo ou cometer fraude fiscal, garantido o direito prévio da ampla defesa, ficará impedido de licitar e contratar com a Administração e será descredenciado junto ao CADFOR, pelo prazo de até 05 (cinco) anos ou enquanto perdurarem os motivos determinantes da punição ou até que seja promovida a reabilitação perante a própria autoridade que aplicou a penalidade, sem prejuízo das multas previstas no subitem 12.2 e seus incisos e das demais cominações legais.

12.2 - A inexecução contratual, inclusive por atraso injustificado na execução do contrato ou instrumento equivalente, sujeitará a contratada, além das cominações legais cabíveis, à multa de mora, graduada de acordo com a gravidade da infração, obedecidos os seguintes limites máximos:

I - 10% (dez por cento) sobre o valor do contrato ou instrumento equivalente, em caso de descumprimento total da obrigação, inclusive no caso de recusa do adjudicatário em firmar o contrato, dentro de 10 (dez) dias contados da data de sua convocação;

II - 0,3% (três décimos por cento) ao dia, até o trigésimo dia de atraso, sobre o valor da parte do serviço não realizado;

III - 0,7% (sete décimos por cento) sobre o valor da parte do serviço não realizado, por cada dia subsequente ao trigésimo.

12.3 - Antes da aplicação de qualquer penalidade será garantido à contratada o direito ao contraditório e à ampla defesa.

12.4 – As multas serão descontadas, ex-officio, de qualquer crédito da CONTRATADA existente na IQUEGO, em favor desta última. Na inexistência de créditos que respondam pelas multas, a CONTRATADA deverá recolhê-las nos prazos que a IQUEGO determinar, sob pena de sujeição à cobrança judicial.

12.5 – No caso de inadimplência na entrega do objeto, a IQUEGO poderá, rescindir o contrato, ficando a licitante impedida de participar de licitações realizadas pela mesma por um período de até cinco anos.

13 – DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

13.1 – Acompanham e integram o presente Edital os seguintes anexos:

ANEXO “A” – Termo de Referência/Especificações Técnicas

ANEXO “B” – Minuta de Contrato

ANEXO “C” – Modelo de credenciamento

ANEXO “D” – Planilha de Preço Estimado

13.2 – É facultada à Pregoeira ou à Autoridade Superior, em qualquer fase da licitação, a promoção de diligência destinada a esclarecer ou complementar a instrução do processo, vedada à inclusão posterior de documento ou informação que deveria constar no ato da sessão pública.

13.3 – As normas que disciplinam este pregão serão sempre interpretadas em favor da ampliação da disputa entre os interessados, sem comprometimento da segurança do futuro contrato.

13.4 – A IQUEGO poderá revogar a licitação em face de razões de interesse público, derivadas de fato superveniente devidamente comprovado, pertinente e suficiente para justificar tal conduta, devendo anulá-la por ilegalidade, de ofício ou por provocação de qualquer pessoa, mediante ato escrito e fundamentado.

13.4.1 - A anulação do procedimento licitatório induz à do contrato.

13.4.2 - Os licitantes não terão direito à indenização em decorrência da anulação do procedimento licitatório, ressalvado o direito do contratado de boa-fé de ser ressarcido pelos encargos que tiver suportado no cumprimento do contrato.

13.4.3 - No caso de desfazimento do processo licitatório ficam assegurados o contraditório e a ampla defesa.

13.5 – Decairá do direito de impugnação dos termos deste Edital, aquele que não o fizer até dois dias úteis antes da data de abertura da sessão do pregão, apontando as falhas e irregularidades que o viciariam. Não será admitida apresentação das razões de impugnações, por intermédio de fac-símile ou via e-mail.

13.6 - Não serão aceitos protocolos de entrega ou solicitação de documento em substituição aos documentos requeridos no presente Edital e seus anexos.

13.7 – O presente Edital será afixado no Quadro de Aviso de licitações da IQUÉGO, publicado por 01 (uma) vez no Diário Oficial do Estado de Goiás e divulgado pela Internet nos sites www.comprasnet.go.gov.br e www.iquego.com.br.

ASSESSORIA DE LICITAÇÃO DA INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS - IQUÉGO,
AOS VINTE E DOIS DIAS DO MÊS DE ABRIL DO ANO DE 2014.

Luciane Rodrigues Dutra
Assessora de Licitação

ANEXO "A"

		GOVERNO DE GOIÁS A FORÇA DO CORAÇÃO DO BRASIL	
---	---	---	---

AQUISIÇÃO DE BULAS TIPO PACIENTE E PROFISSIONAL DE SAÚDE

01 - OBJETO

Aquisição de Bulas utilizada na embalagem dos medicamentos, conforme demanda ou convênio de produção:

Item	Material	Quantidade - Unid	Produto Utilizado
01	Bula MS.IQ. Lamivudina + Zidovudina 150 + 300mg - Paciente	270.000	Lamivudina + Zidovudina 150+300mg
02	Bula MS.IQ.Lamivudina + Zidovudina 150 + 300mg - Profissional de Saude	+ 8.000	Lamivudina + Zidovudina 150+300mg
03	Bula MS.IQ.Lamivudina 150mg - Profissional de Saude	+ 5.000	Lamivudina 150mg
04	Bula MS.IQ.Lamivudina 150mg - Paciente	240.000	Lamivudina 150mg
05	Bula Iq.MS Lamivudina Sol.Oral -Terceirização Marinha	+ 5.500	Lamivudina Oral

02 – CRITÉRIO DE ACEITAÇÃO DO OBJETO:

O material deverá atender as especificações de embalagem para cada produto em anexo, ao pedido de compra, sendo que para cada item terá única entrega.

O licitante vencedor deverá encaminhar uma amostra ao Desenvolvimento de Embalagens da IUEGO para a confirmação da arte do produto de imediato após a emissão da ordem de compra, antes de confeccionar o lote referente a cada pedido. O recebimento do referido material está condicionado a esta previa aprovação.

Somente serão recebidos na IUEGO, produto com número de lote do fabricante, acompanhados de laudo de qualidade, emitido pelo mesmo e em cuja Nota Fiscal conste o respectivo número de lote.

Em caso de devolução por reprovação do material em desacordo com o pedido, a adjudicatária deverá substituir imediatamente a mercadoria.

A data de validade do material de embalagem deve ser no mínimo, 75% do prazo de validade declarado para o produto a transcorrer.

O objeto deverá ser entregue no almoxarifado da IUEGO, sendo que o transporte é de total responsabilidade do vendedor. O recebimento em caráter definitivo não retira da contratada a responsabilidade sobre o produto oferecido que, se apresentar qualquer irregularidade, dentro de sua validade, será devolvido, sujeitando-se a mesma contratada, ainda, às penalidades previstas neste contrato e na Lei.

03 – CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO DO CUSTO ESTIMADO:

O custo total e unitário da aquisição do material de embalagem será informado pela Gerência de Compras da Iuego, através de orçamentos.

IUEGO – Indústria Química do Estado de Goiás S/A - Av. Anhanguera, nº 9827 – Bairro Ipiranga
Cx. Postal 15102 – CEP 74450 010 – Goiânia-GO Fone: 62 3235 2900 | Fax: 62 3297 19 10
www.iuego.com.br

[Handwritten signature]



04 – PRAZO DE ENTREGA DO OBJETO:

A entrega das bulas será de acordo com o especificado no pedido de compra, informando abaixo, após emissão da ordem de compra.

Item	Material	Produto Utilizado
01	Bula MS.IQ. Lamivudina + Zidovudina 150 + 300mg - Paciente	20 dias após a emissão da ordem de compra
02	Bula MS.IQ.Lamivudina + Zidovudina 150 + 300mg – Profissional de Saúde	20 dias após a emissão da ordem de compra
03	Bula MS.IQ.Lamivudina 150mg – Profissional de Saúde	20 dias após a emissão da ordem de compra
04	Bula MS.IQ.Lamivudina 150mg – Paciente	20 dias após a emissão da ordem de compra
05	Bula Iq.MS Lamivudina Sol.Oral –Terceirização Marinha	20 dias após a emissão da ordem de compra

05 – LOCAL DE ENTREGA E SOLICITAÇÃO DE PAGAMENTO:

O material deverá ser entregue de acordo com a especificação técnica de embalagem das bulas no Almoxarifado de Material de Embalagem da Iuego, e o pagamento deverá ser efetivado em até 30 dias após o recebimento e aprovação do material.

O contrato será firmado pelo período de 06 (seis) meses, podendo ser prorrogado, mediante acordo entre as partes, caso não tenha sido entregue todo quantitativo licitado.

O Cronograma de entrega poderá ser alterado de acordo com a Demanda de Produção.

A IUEGO somente efetuará o pagamento de Notas Fiscais ou duplicatas contra ela emitidas, à proponente vencedora, estando vedada à negociação de tais títulos com terceiros.

06 – DEMANDA DE PRODUÇÃO:

Segue abaixo a demanda de produção do Convênio 2014 de Antirretrovirais:

MEDICAMENTO	DEMANDA	1ª PARCELA	2ª PARCELA	3ª PARCELA
LAMIVUDINA COMP 150MG	12.960.000	6.480.000 30/04/2014	3.240.000 30/06/2014	3.240.000 30/07/2014
LAMIVUDINA SOL. ORAL	87.000	50.000 30/05/2014	37.000 30/10/2014	-
ZIDO+LAMI 300+150MG	13.200.000	6.600.000 30/04/2014	3.300.000 30/06/2014	3.300.000 30/07/2014

(Fonte: Assessoria de Gestão Estratégica)



07 – PROCEDIMENTO DE FISCALIZAÇÃO E SANÇÕES ADMINISTRATIVAS:

1. O licitante que, convocado dentro do prazo de validade de sua proposta, não celebrar o contrato, deixar de entregar ou apresentar documentação falsa exigida para o certame, ensejar o retardamento da execução do seu objeto, não mantiver a proposta, falhar ou fraudar na execução do contrato, comportar-se de modo inidôneo ou cometer fraude fiscal, garantido o direito prévio da ampla defesa, ficará impedido de licitar e contratar com a IQUEGO e será descredenciado ao CADFOR, pelo prazo de até 05 (cinco) anos, enquanto perdurarem os motivos determinantes da punição ou até que seja promovida a reabilitação perante a própria autoridade que aplicou a penalidade, sem prejuízo das multas.
2. A inexecução contratual, inclusive por atraso injustificado na execução do contrato ou instrumento equivalente, sujeitará a contratada, além das cominações legais cabíveis, à multa de mora, graduada de acordo com a gravidade da infração, obedecidos os seguintes limites máximos:
3. 10% (dez por cento) sobre o valor do contrato ou instrumento equivalente, em caso de descumprimento total da obrigação, inclusive no caso de recusa do adjudicatário em firmar o contrato, dentro de 10 (dez) dias contados da data de sua convocação;
4. 0,3% (três décimos por cento) ao dia, até o trigésimo dia de atraso, sobre o valor da parte do fornecimento não realizado;
5. 0,7% (sete décimos por cento) sobre o valor da parte do fornecimento não realizado, por cada dia subsequente ao trigésimo.
6. Antes da aplicação de qualquer penalidade será garantido à contratada o direito ao contraditório e à ampla defesa.
7. As multas serão descontadas, ex-officio, de qualquer crédito da CONTRATADA existente na IQUEGO, em favor desta última. Na inexistência de créditos que respondam pelas multas, a CONTRATADA deverá recolhê-las nos prazos que a IQUEGO determinar sob pena de sujeição à cobrança judicial.
8. No caso de inadimplência na entrega do objeto, a IQUEGO poderá, rescindir o contrato, ficando a licitante impedida de participar de licitações realizadas pela mesma por um período de até cinco anos.

Goiânia, 21 de março de 2014.

Elaborado:	Revisado:
 Leandro Cassiano Jacinto de Souza Planejamento e Controle da Produção	 Edith Teixeira Machado Coutinho França Divisão Desenvolvimento de Embalagem



Tipo de Documento: **ESPECIFICAÇÃO DE MATERIAL DE EMBALAGEM - EME**
 Código Material: **110143906**
 Título do Documento: **BULA IQUEGO - LAMIVUDINA SOLUÇÃO ORAL - TERCEIRIZADA - LFM**

Cód. Documento: **EME 223**
 Versão do Documento: **00**
 Página: **01 de 08**

Elaborado por:	Revisado por:	Revisado por:	Aprovado por:
Stela Mares Stival Faquim	<i>[Assinatura]</i>		
Divisão Desenv. Embalagens	Divisão Desenv. Embalagens	Gerência Desenvolvimento	Gerência Garantia da Qualidade
10/12/2013	12/2013		

A - Papel	
Tipo:	Apergaminhável (AP)
Cor:	Branco
Gramatura:	56 g/m ²

B - Impressão	
Tipo:	Off Set
Cor:	Preto - Pantone Process Black
Letras Utilizadas:	Times New Roman
Arte	Anexa

C - Características dimensionais	
Comprimento	440 mm ± 1 mm
Altura	297 mm ± 1 mm

MODELO PARA DOBRAS
BULA ABERTA



BULA DOBRADA
Cabeçalho para fora



Condições para Recebimento:

- «O fornecedor deve encaminhar uma amostra ao Desenvolvimento de Embalagens, para análise quanto a qualidade do material e dimensões, antes de confeccionar o lote referente a cada pedido. O recebimento do material está condicionado a esta prévia aprovação.
- «O material deve estar dentro de embalagem plástica (Crayovac) com 10 unidades cada, dentro de caixas de papelão ondulado reforçado, em perfeito estado, isentas de rasgos, manchas, umidade, poeira e corpos estranhos;
- « Sobre paletes medindo: 1,0 m comprimento x 1,20 m largura, envolvidos em filme PVC e o peso não deve ser superior a 500 kg;
- « A Nota Fiscal deve conter dados coerentes com o pedido de compra e com o Laudo de Controle de Qualidade do fabricante, tais como: nome do fornecedor, lote do material, quantidade pedida e valor da Nota Fiscal;
- « Presença do Laudo de Controle de Qualidade do Fabricante do material contendo os seguintes dados: nome do fornecedor, nome do fabricante, lote do fabricante, data de fabricação e data de validade do material;
- « Cada volume do material deve ser identificado com os seguintes dados: nome do material, quantidade por volume, nome do fornecedor, nome do fabricante, lote do fabricante, data de fabricação, data de validade, nº da Nota Fiscal, nº laudo do fabricante.

Histórico de Revisões:

Versão 0 10/12/2013: Emissão inicial e adequação à RDC - 47/09.



IQUEGO - LAMIVUDINA

lamivudina

(PORTARIA 344/98 LISTA C4)

I) Identificação do medicamento

IQUEGO-LAMIVUDINA

Lamivudina

Forma farmacêutica, via de administração e apresentação comercializada

Solução oral 10 mg/mL

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: Oral

Caixa contendo 20 frascos de vidro âmbar com 240 mL de solução oral - 10 mg/mL.

Composição.

Cada mL da solução contém:

Lamivudina... (DCB 05152).....10 mg

Veículo q.s.p..... 1 mL

(Excipientes: ácido cítrico, álcool etílico, essência de morango, essência de banana, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, edetato de sódio, sacarose, água purificada).

Uso adulto e pediátrico**II) Informações ao paciente****1. Como este medicamento funciona?**

IQUEGO-LAMIVUDINA pertence a um grupo de medicamentos antivirais, também conhecidos como antiretrovirais, chamados de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN). São usados para tratar infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

IQUEGO-LAMIVUDINA reduz a quantidade do vírus HIV no seu corpo, mantendo-o em níveis baixos. IQUEGO-LAMIVUDINA também aumenta a contagem de células CD4. Estas células CD4 são um dos tipos de glóbulos brancos do sangue, e desempenham um importante papel na defesa e manutenção do sistema imune, e no combate às infecções. IQUEGO-LAMIVUDINA demonstrou reduzir bastante o risco de progressão da doença provocada pelo HIV. A resposta ao tratamento, porém, varia conforme o paciente. Seu médico irá monitorar a eficiência do seu tratamento.

2. Por que este medicamento foi indicado?

IQUEGO-LAMIVUDINA é usado na terapia combinada antiretroviral, para o tratamento de infecções por HIV em adultos e crianças.

3. Riscos do medicamento**Contra-indicações**

Não use este medicamento caso você seja alérgico à lamivudina ou a qualquer um dos componentes de IQUEGO-LAMIVUDINA (veja em Composição).

Gravidez e Lactação

Existem dados limitados sobre a segurança de IQUEGO-LAMIVUDINA na gravidez humana. Se você está grávida, ou planejando ficar grávida logo, ou se você está amamentando, por favor, informe seu médico antes de usar este medicamento.

Para bebês e crianças expostos a ITRNs, durante a gravidez ou no parto, pequenos aumentos temporários dos níveis sanguíneos de uma substância chamada lactato, têm sido observados. Adicionalmente, têm havido relatos raros de doenças que afetam o sistema

nervoso, como desenvolvimento retardado e convulsões. De uma forma geral, em crianças cujas mães usaram ITRNs durante a gravidez, é provável que o benefício da redução das chances de se infectar com o HIV, seja maior do que o risco de sofrer efeitos colaterais.

É importante ponderar cuidadosamente, o benefício de se usar IQUEGO-LAMIVUDINA durante a gravidez, contra a possibilidade de efeitos adversos na criança antes ou depois do nascimento. Seu médico irá discutir estes riscos com você.

Categoria "D" de risco na gravidez.

É recomendado que, quando possível, mulheres infectadas com HIV não amamentem seus filhos, para evitar a transmissão do HIV. As substâncias ativas de IQUEGO-LAMIVUDINA são encontradas no leite materno, portanto, mulheres que estejam usando IQUEGO-LAMIVUDINA, não devem amamentar suas crianças.

Advertências e Precauções

O tratamento com IQUEGO-LAMIVUDINA não demonstrou reduzir o risco de transmissão do HIV por contato sexual ou transfusão de sangue. Você deve continuar a tomar as devidas precauções para prevenir isto.

Você precisará tomar IQUEGO-LAMIVUDINA todo dia. Este medicamento lhe ajuda a controlar sua condição, e retarda o progresso da doença, mas não é uma cura para a infecção por HIV. Você pode continuar a desenvolver outra infecções e outros males associados a doença pelo HIV. Você deve visitar seu médico regularmente.

Discuta o uso de IQUEGO-LAMIVUDINA com seu médico caso tenha problemas nos rins. A dose padrão de IQUEGO-LAMIVUDINA pode ter que ser reduzida.

Inflamação do pâncreas (pancreatite) tem sido observada em alguns pacientes recebendo IQUEGO-LAMIVUDINA. Entretanto, ainda não está claro se isto é devido ao tratamento com o medicamento ou à doença provocada pelo HIV. Os sintomas são dores abdominais, náusea e vômito. Se você desenvolver estes sintomas deve avisar seu médico.

A classe de medicamentos a qual pertence IQUEGO-LAMIVUDINA, ITRNs, pode causar uma condição chamada acidose láctica (excesso de ácido láctico no seu sangue), junto com o aumento do fígado. Este efeito colateral raro, porém sério, tem ocasionalmente sido fatal. Acidose láctica ocorre mais frequentemente em mulheres. Seu médico estará lhe monitorando regularmente enquanto estiver usando IQUEGO-LAMIVUDINA.

Redistribuição, acúmulo, ou perda de gordura corpórea pode ocorrer em pacientes recebendo a combinação da terapia antiretroviral. Consulte seu médico caso perceba mudanças na sua gordura corporal.

Se você tem uma infecção crônica de hepatite B, você não deve interromper o tratamento sem orientação do seu médico, pois poderá ter uma recorrência de sua hepatite. Essa recorrência poderá ser mais grave se você tiver uma doença séria no fígado

Interações medicamentosas

É importante você avisar seu médico sobre outros medicamentos que esteja usando. Outros

medicamentos podem afetar a ação de IUEGO-LAMIVUDINA, ou IUEGO-LAMIVUDINA pode afetar a ação de outros medicamentos de forma negativa. IUEGO-LAMIVUDINA não deve ser administrado junto com zalcitabina.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de outro medicamento.

NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS".

4. Como devo usar este medicamento?

Aspecto Físico

IUEGO-LAMIVUDINA apresenta uma solução incolor a amarelo pardo com aroma de banana com morango.

Modo de uso e Posologia

A terapia com IUEGO-LAMIVUDINA deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de adultos e crianças infectados pelo vírus HIV.

O IUEGO-LAMIVUDINA pode ser administrado com ou sem alimentos.

O IUEGO-LAMIVUDINA solução oral é adequado para o uso em crianças e para pacientes incapazes de utilizar a formulação em comprimidos.

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:

A dose usual de IUEGO-LAMIVUDINA é de 150 mg (15mL) duas vezes ao dia ou 300 mg (30mL) uma vez ao dia.

Crianças de 3 meses a 12 anos de idade:

A dose recomendada de IUEGO-LAMIVUDINA é de 4 mg/Kg, duas vezes ao dia, até no máximo 300 mg (30 mL).

Crianças com menos de 3 meses de idade:

Os dados limitados são insuficientes para recomendar doses específicas (ver propriedades farmacocinéticas).

Pacientes com comprometimento renal:

Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, a concentração plasmática de lamivudina (AUC) é aumentada devido à redução do clearance (ver propriedades farmacocinéticas).

A dosagem deverá ser reduzida para os pacientes com clearance de creatinina <50 mL/minuto, como demonstrado na tabela abaixo. O mesmo percentual de redução da dose deverá ser aplicado em pacientes pediátricos com insuficiência renal.

Posologia recomendada para adultos e adolescentes acima de 12 anos com comprometimento renal.

Clearance de Creatinina (mL/min)	Primeira Dose	Dose de Manutenção	Intervalo
30 mL = 30	150mg (15mL)	150mg (15mL)	Uma vez ao dia
15 mL = 30	150mg (15mL)	150mg (15mL)	Uma vez ao dia
3 mL = 12	150mg (15mL)	75mg (7,5mL)	Uma vez ao dia
< 3	75mg (7,5mL)	75mg (7,5mL)	Uma vez ao dia

Posologia recomendada para crianças de 3 meses a 12 anos com comprometimento renal.

Clearance de Creatinina (mL/min)	Primeira Dose	Dose de Manutenção	Intervalo
30 mL = 30	4mg/kg	4mg/kg	Uma vez ao dia
15 mL = 30	4mg/kg	2mg/kg	Uma vez ao dia
3 mL = 12	4mg/kg	1mg/kg	Uma vez ao dia
< 3	1mg/kg	0,5mg/kg	Uma vez ao dia

Pacientes com comprometimento hepático:

Não se faz necessário ajuste de dose em pacientes portadores de disfunção hepática grave e moderada, exceto se esta estiver acompanhada de comprometimento renal (ver propriedades farmacocinéticas).

Idosos:

Nenhum dado específico é disponível. Entretanto, é aconselhável cuidado especial devido a várias alterações associadas a esta faixa etária, como diminuição da função renal e alteração dos parâmetros hematológicos.

O tratamento com IUEGO-LAMIVUDINA não previne o risco de transmissão pelo contato sexual ou contaminação sanguínea. As precauções apropriadas devem continuar sendo tomadas. Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. Quais os males que este medicamento pode causar?

Como todo medicamento, IUEGO-LAMIVUDINA pode causar efeitos colaterais. Durante o tratamento da infecção por HIV, nem sempre é possível determinar se alguns efeitos indesejados são causados por IUEGO-LAMIVUDINA, por outros medicamentos que você esteja usando ao mesmo tempo, ou pela doença provocada pelo HIV. Por esta razão, é muito importante que você mantenha seu médico informado sobre qualquer mudança na sua saúde. Não se alarme com esta lista de efeitos colaterais, você pode não tê-los.

Náuseas, vômitos, dor estomacal, diarreia, inflamação do pâncreas (pode ser a causa destes sintomas).

Dores de cabeça, dormência, sensação de formigamento ou sensação de fraqueza nas pernas.

Febre, cansaço, sensação generalizada de mal-estar, erupções cutâneas (manchas vermelhas e placas pelo corpo, coceira), queda de cabelo.

Dores nas juntas, distúrbios musculares incluindo relatos raros de ruptura do tecido muscular.

Anemia (baixa contagem de glóbulos vermelhos no sangue) neutropenia (baixa contagem de glóbulos brancos no sangue) e redução nas plaquetas (componentes do sangue importantes para coagulação do sangue) têm sido reportados. Se a produção de seus glóbulos vermelhos diminuir, você pode sentir sintomas como cansaço e dificuldade para respirar. A redução de seus glóbulos brancos no sangue, pode torná-lo mais suscetível a infecções. Se você estiver com a contagem de plaquetas baixa, poderá notar que você apresenta hematomas (manchas roxas) mais facilmente.

Aumento em certas enzimas do fígado.

Mudanças na distribuição da gordura corporal. Isto pode incluir perda de gordura nas pernas, braços e face, aumento da gordura na cintura e outros órgãos internos, aumento das mamas, crescimento da camada de gordura na região da nuca.

Mudanças na concentração de gorduras e açúcar no sangue.

Se você quiser avisar sobre qualquer efeito colateral que lhe ocorra, enquanto faz uso de IUEGO-LAMIVUDINA, mesmo que não esteja listado aqui, fale com seu médico ou farmacêutico.

Aumento em certas enzimas do fígado.

Mudanças na distribuição da gordura corporal. Isto pode incluir perda de gordura nas pernas, braços e face, aumento da gordura na cintura e outros órgãos internos, aumento das mamas, crescimento da camada de gordura na região da nuca.

Mudanças na concentração de gorduras e açúcar no sangue.

Se você quiser avisar sobre qualquer efeito colateral que lhe ocorra, enquanto faz uso de IUEGO-LAMIVUDINA, mesmo que não esteja listado aqui, fale com seu médico ou farmacêutico.

6. O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma vez só?

A ingestão acidental de grande quantidade de IUEGO-LAMIVUDINA, dificilmente lhe causará

problemas graves. Entretanto, você deve consultar seu médico ou farmacêutico, o mais rápido possível.

7. Onde e como devo guardar este medicamento?

Mantém o medicamento na embalagem original, conservar em temperatura entre 15°C e 30°C.

"ATENÇÃO DIABÉTICOS: ESTE MEDICAMENTO CONTÉM SACAROSE"

III) Informações técnicas aos profissionais de saúde

I. Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: análogos de nucleosídeos. A lamivudina é um potente inibidor seletivo da replicação do HIV-1 e HIV-2 *in vitro*. É também ativo contra isolados clínicos de HIV resistentes ao zidovudina. A lamivudina é metabolizada intracelularmente ao 5'-trifosfato, a molécula ativa, a qual apresenta uma meia-vida intracelular de 16-19 horas. A lamivudina 5'-trifosfato é um fraco inibidor das atividades dependentes do RNA e do DNA da transcriptase reversa do HIV, com principal mecanismo de ação sendo o término da cadeia de transcriptase reversa do HIV. Foi demonstrado que a lamivudina atua de modo aditivo ou sinérgico com outros agentes anti-HIV, sobretudo a zidovudina, inibindo a replicação do HIV em cultura celular. A lamivudina não interfere no metabolismo dos desoxinucleotídeos celulares e exerce pouco efeito sobre o conteúdo de ADN das mitocôndrias e células de mamíferos.

In vitro, a lamivudina demonstra baixa citotoxicidade em linfócitos do sangue periférico, linhagens celulares estabelecidas de linfócitos e monócitos macrófagos e em uma variedade de células-mãe medulares. Por conseguinte, a lamivudina possui, *in vitro*, um alto índice terapêutico.

A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma alteração no aminoácido M184V próximo ao sítio ativo da transcriptase reversa (TR) viral. Esta variante surge tanto *in vitro* quanto em pacientes infectados pelo HIV-1 tratados com terapia antirretroviral contendo lamivudina. O mutante M184V apresenta susceptibilidade altamente reduzida à lamivudina e capacidade de replicação viral diminuída *in vitro*. Estudos *in vitro* indicam que os isolados virais resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a este fármaco quando simultaneamente adquirem resistência à lamivudina. A relevância clínica de tais descobertas ainda não está bem definida.

A resistência cruzada conferida pela transcriptase reversa do M184V é limitada à classe de agentes antirretrovirais inibidores de nucleosídeos. A zidovudina e a estavudina mantêm sua atividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina. O abacavir mantém sua atividade antirretroviral contra HIV-1 resistente à lamivudina, abrangendo somente a mutação do M184V. O M184V TR mutante apresenta uma susceptibilidade à didanosina e zalcitabina 4 vezes menor; a significância clínica destas descobertas ainda é desconhecida. Os testes de sensibilidade *in vitro* ainda não foram padronizados e os resultados podem variar de acordo com fatores metodológicos.

Demonstrou-se nos estudos clínicos que a lamivudina em combinação com a zidovudina reduz a carga viral do HIV-1 e aumenta a contagem de células CD4. Os desfechos clínicos indicam que a lamivudina em combinação com a zidovudina isolada, ou em combinação com regimes de tratamento contendo zidovudina, resulta em uma redução significativa do risco de progressão da doença e da mortalidade. Uma redução da sensibilidade *in vitro* à lamivudina

tem sido relatada em vírus isolados de pacientes que receberam terapia com IQUEGO-LAMIVUDINA. Além disso, há evidências de estudos clínicos de que o IQUEGO-LAMIVUDINA mais zidovudina retardam o aparecimento de vírus isolados resistentes à zidovudina em indivíduos que não receberam terapia antirretroviral prévia.

A lamivudina tem sido amplamente usada como um dos componentes da terapia antirretroviral combinada a outros agentes antirretrovirais da mesma classe (inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos) ou de classes diferentes (inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos). Terapias antirretrovirais múltiplas contendo lamivudina têm demonstrado efetividade tanto em pacientes que nunca receberam terapia antirretroviral, como naqueles que apresentam o vírus contendo mutações do M184V.

A relação entre a susceptibilidade do HIV *in vitro* à lamivudina e a resposta clínica à terapia ainda se encontra em fase de investigação.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção

A lamivudina é bem absorvida a nível gastrointestinal e a biodisponibilidade da droga por via oral em adultos situa-se normalmente entre 80 e 85%. Após administração oral, o tempo médio (T_{max}) para atingir a concentração sérica máxima (C_{max}) é de cerca de 1 hora. Em doses terapêuticas, isto é, 4 mg/kg/dia (em 2 doses, com intervalo de 12 horas), a C_{max} é da ordem de 1-1,9 mcg/mL. Não há necessidade de nenhum ajuste da dose quando a lamivudina é administrada junto com alimentos, visto não haver alteração da sua biodisponibilidade (baseada na AUC), mesmo tendo sido observado um atraso do T_{max} e redução da C_{max} (redução de até 47%).

Distribuição

A partir de estudos com o medicamento por via intravenosa, foi constatado ser o volume médio de distribuição de 1,3 l/kg e a meia-vida terminal média de eliminação de 5 a 7 horas. A lamivudina exibe farmacocinética linear na faixa de doses terapêuticas e caracteriza-se por sua baixa ligação à principal proteína plasmática, a albumina. Dados limitados demonstraram que a lamivudina penetra no sistema nervoso central e atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR). A relação média entre a concentração de lamivudina no LCR e no soro dentro de 2 a 4 horas após a administração oral foi de cerca de 0,12. Desconhece-se o verdadeiro grau de penetração ou a relação com qualquer eficácia clínica.

Metabolismo e eliminação

O clearance sistêmico médio da lamivudina é de aproximadamente 0,32 l/h/kg, com clearance predominantemente renal (>70%) através de secreção tubular ativa (sistema de transporte catiônico orgânico), porém com pouco metabolismo hepático (<10%).

A molécula ativa, lamivudina trifosfato intracelular, possui uma meia-vida prolongada na célula (16 a 19 horas), comparada à meia-vida da lamivudina plasmática (5 a 7 horas). Em 60 voluntários adultos sadios, IQUEGO-LAMIVUDINA 300mg administrado uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, ao IQUEGO-LAMIVUDINA 150mg administrado duas vezes ao dia, em relação à AUC₂₄ e à C_{max} do trifosfato intracelular.

A probabilidade de interação medicamentosa adversa entre a lamivudina e outros produtos medicinais é baixa devido ao seu metabolismo, à limitada ligação às proteínas plasmáticas e à eliminação quase total da droga por via renal na sua forma inalterada.

Farmacocinética em pacientes com insuficiência renal
 Em pacientes com insuficiência renal, a concentração plasmática de lamivudina (Área sob a curva - AUC) é aumentada devido à diminuição do *clearance*. A dosagem de lamivudina deverá ser reduzida para os pacientes com *clearance* da creatinina <50 mL/minuto (Ver Posologia).

Farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática

Os dados obtidos em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave demonstram que a farmacocinética da lamivudina não é afetada de maneira significativa pelo comprometimento hepático.

Farmacocinética em crianças

De uma forma geral, a farmacocinética em crianças é semelhante a dos adultos. Entretanto, a biodisponibilidade absoluta (aproximadamente 55-65%) é reduzida em crianças menores de 12 anos de idade. Além disso, o *clearance* é aumentado em crianças muito novas e diminui com a idade, aproximando-se dos valores de referência para os adultos por volta dos 12 anos de idade. Por esta razão, recomenda-se uma dose maior para pacientes pediátricos entre 3 meses e 12 anos de idade (8 mg/kg/dia), o que irá proporcionar uma exposição comparável à dose recomendada para adultos (150 mg, duas vezes ao dia).

Existem dados farmacocinéticos limitados para pacientes com menos de 3 meses de idade. Em neonatos com uma semana de idade, o *clearance* da lamivudina oral é reduzido se comparado com pacientes pediátricos, provavelmente pela função renal imatura e absorção variável. Portanto, para alcançar uma concentração similar à de adultos e crianças, a dose recomendada para neonatos é de 2 mg/kg, duas vezes ao dia. Entretanto, não existem dados disponíveis em neonatos acima de uma semana de idade.

Farmacocinética em idosos

Não há dados farmacocinéticos em pacientes com mais de 65 anos de idade.

Farmacocinética durante a gravidez

A farmacocinética da lamivudina é similar a de mulheres adultas não grávidas. Em humanos, de acordo com a transmissão passiva da lamivudina através da placenta, a concentração plasmática de lamivudina no recém-nascido é similar à da mãe e a do soro do cordão umbilical no parto.

Profilaxia pós-exposição

Diretrizes reconhecidas internacionalmente (Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA - Junho de 1998) recomendam que uma combinação de zidovudina e IUEGO-LAMIVUDINA deve ser administrada rapidamente (dentro de 1 a 2 horas) após exposição acidental com sangue infectado por HIV (por exemplo, perfuração com agulha). Em casos de maior risco de infecção, deve ser incluído neste tratamento um inibidor da protease. É recomendável que a profilaxia antirretroviral seja mantida por quatro semanas. Nenhum estudo clínico controlado foi realizado em outros casos de profilaxia após exposição e dados que apoiem esta indicação são limitados. A soroconversão pode ocorrer apesar do tratamento imediato com agentes antirretrovirais.

2. Resultados de eficácia

IUEGO-LAMIVUDINA reduziu em 50% a dosagem sérica do RNA-HIV1 em 75% dos pacientes quando usado isoladamente, e em 94% dos pacientes quando em combinação com a zidovudina.(1)

(1)ERON, JJ. et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. North American HIV Working Party N Engl J Med, 333(25):

1662-1669, 1995

3. Indicações

IUEGO-LAMIVUDINA está indicado para o tratamento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), em associação a outros agentes anti-retrovirais, em adultos e crianças.

4. Contraindicações

O uso de IUEGO-LAMIVUDINA é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à lamivudina ou a qualquer componente da fórmula.

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Mantém o medicamento na embalagem original conservar em temperatura entre 15°C e 30°C.

6. Posologia

A terapia com o IUEGO-LAMIVUDINA deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de adultos e crianças infectados pelo vírus HIV.

O IUEGO-LAMIVUDINA pode ser administrado com ou sem alimentos.

Modo de uso

O IUEGO-LAMIVUDINA solução oral é adequado para o uso em crianças e para pacientes incapazes de utilizar a formulação em comprimidos.

Adultos e adolescentes acima de 12 anos de idade:

A dose usual de IUEGO-LAMIVUDINA é de 150 mg (15mL) duas vezes ao dia ou 300 mg (30mL) uma vez ao dia.

Crianças de 3 meses a 12 anos de idade:

A dose recomendada de IUEGO-LAMIVUDINA é de 4 mg/Kg, duas vezes ao dia, até no máximo 300 mg (30 mL).

Crianças com menos de 3 meses de idade:

Os dados limitados são insuficientes para recomendar doses específicas (ver propriedades farmacocinéticas).

Pacientes com comprometimento renal:

Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, a concentração plasmática de lamivudina (AUC) é aumentada devido à redução do *clearance* (ver propriedades farmacocinéticas).

A dosagem deverá ser reduzida para os pacientes com *clearance* de creatinina <50 mL/minuto, como demonstrado na tabela abaixo. O mesmo percentual de redução da dose deverá ser aplicado em pacientes pediátricos com insuficiência renal.

Profilaxia recomendada para adultos e adolescentes acima de 12 anos com comprometimento renal.

Clearance de Creatinina (mL/min)	Posologia Usual	Dose de Manutenção	Intervalo
50 mL/min	150mg (15mL)	150mg (15mL)	Uma vez ao dia
15 mL/min - 50	150mg (15mL)	150mg (15mL)	Uma vez ao dia
3 mL/min - 15	150mg (15mL)	75mg (7,5mL)	Uma vez ao dia
< 3	150mg (15mL)	37,5mg (3,75mL)	Uma vez ao dia

Profilaxia recomendada para crianças de 3 meses a 12 anos com comprometimento renal.

Clearance de Creatinina (mL/min)	Posologia Usual	Dose de Manutenção	Intervalo
50 mL/min	4mg/kg	4mg/kg	Uma vez ao dia
15 mL/min - 50	4mg/kg	2mg/kg	Uma vez ao dia
3 mL/min - 15	4mg/kg	1mg/kg	Uma vez ao dia
< 3	4mg/kg	0,5mg/kg	Uma vez ao dia

Pacientes com comprometimento hepático:

Não se faz necessário ajuste de dose em pacientes portadores de disfunção hepática grave e moderada, exceto se esta estiver acompanhada de comprometimento renal (ver propriedades farmacocinéticas).

Idosos:

Nenhum dado específico é disponível. Entretanto, é aconselhável cuidado especial devido a várias alterações associadas a esta faixa etária, como

diminuição da função renal e alteração dos parâmetros hematológicos.

7. Advertências

Lamivudina não é recomendada para o uso como monoterapia.

Os pacientes diabéticos devem levar em consideração que a dose de solução oral, para adultos, contém 3 g de sacarose.

É importante avisar aos pacientes que ainda não foi comprovado que a terapia antirretroviral atual, incluindo o lamivudina, tem a propriedade de prevenir o risco de transmissão do HIV através de contato sexual ou de contaminação por sangue. É necessário continuar seguindo as precauções apropriadas.

Os pacientes tratados com lamivudina ou recebendo qualquer outra terapia antirretroviral podem, mesmo assim, adquirir infecções oportunistas e apresentar outras complicações da infecção por HIV, razão pela qual devem ser mantidos sob rigorosa observação clínica por médicos experientes no tratamento de pacientes com doenças associadas ao HIV.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, a concentração plasmática de lamivudina (AUC) é aumentada devido à diminuição do clearance. Portanto, a dose deverá ser ajustada (Ver Posologia).

Pancreatite

Foi observada a ocorrência de pancreatite em alguns pacientes tratados com Lamivudina. Entretanto, não se sabe ao certo se o desenvolvimento de pancreatite é devido ao tratamento medicamentoso ou à infecção por HIV subjacente. É necessário considerar a possibilidade de pancreatite toda vez que o paciente se queixar de dor abdominal, náusea e vômitos ou apresentar níveis elevados de marcadores bioquímicos. Deve-se suspender o uso do IQUEGO-LAMIVUDINA até que seja excluído o diagnóstico de pancreatite.

Acidose lática/hepatomegalia grave com esteatose

Foram relatados casos de acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose (incluindo casos fatais) com o uso de antirretrovirais análogos de nucleosídeos, isolados ou em combinação, incluindo a lamivudina, no tratamento da infecção pelo HIV. A maioria dos casos ocorreu em mulheres. Sintomas clínicos que podem ser indicativos do desenvolvimento de acidose lática incluem fraqueza generalizada, anorexia e perda súbita de peso, sintomas gastrointestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia). Deve-se ter cuidado ao administrar IQUEGO-LAMIVUDINA a qualquer paciente, especialmente àqueles que apresentem fatores de risco conhecidos para doenças hepáticas. O tratamento com IQUEGO-LAMIVUDINA deve ser suspenso em qualquer paciente que apresentar sintomas clínicos ou achados laboratoriais sugestivos de acidose lática ou hepatotoxicidade (que deve incluir hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevação acentuada de transaminase).

Redistribuição de gordura

Redistribuição/acúmulo de gordura, incluindo obesidade central, aumento da camada de gordura dorsoocervical ("buffalo hump"), perda de gordura periférica e facial, aumento das mamas, elevação dos níveis de lipídeos séricos e glicose sanguínea têm sido observados, tanto separadamente como juntos, em alguns pacientes recebendo terapia antirretroviral (ver Reações adversas).

Apesar de todos os membros das classes de medicamentos inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo estarem sendo associados com um ou mais destes eventos adversos específicos, associados a uma síndrome

normalmente conhecida como lipodistrofia, dados indicam que existem diferenças nos riscos entre os membros individuais das respectivas classes terapêuticas. Em adição, a síndrome lipodistrófica tem uma etiologia multifatorial, como por ex., o status da doença pelo HIV, idade avançada e duração do tratamento antirretroviral, todos desempenhando um importante papel, possivelmente sinérgico.

As consequências a longo prazo destes eventos adversos são atualmente desconhecidos.

O exame clínico deve incluir avaliação para sinais físicos de redistribuição de gordura. Devem ser consideradas a quantificação dos lipídeos séricos e glicose sanguínea. Distúrbios lipídicos devem ser cuidados como clinicamente apropriado.

Síndrome de Reconstituição Imune

Em pacientes infectados por HIV com deficiência imune severa na ocasião do início do tratamento antirretroviral (TAR), uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais pode surgir e causar problemas médicos graves ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início do TAR. Exemplos relevantes são a retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Quaisquer sintomas inflamatórios têm de ser avaliados sem demora e o tratamento deve ser iniciado, quando necessário.

Gravidez e lactação:

Existem poucos dados disponíveis sobre a segurança do uso da lamivudina durante a gravidez. Estudos em humanos demonstraram que a lamivudina atravessa a placenta. Embora os estudos de reprodução em animais nem sempre forneçam uma previsão da resposta que irá ocorrer em seres humanos, os achados em coelhos sugerem um risco potencial de letalidade precoce do embrião.

Têm havido relatos de elevações moderadas e transitórias nos níveis de lactato, que pode ser devido à disfunção mitocondrial, em neonatos e crianças expostos *in útero* ou pós-parto a inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRNs). A relevância clínica de elevações transitórias no lactato sérico é desconhecida. Têm havido também relatos raros de desenvolvimento retardado, ataques epilépticos e outras doenças neurológicas. Entretanto, uma relação causal entre estes eventos e a exposição a ITRNs *in útero* ou pós-parto, não foi estabelecida. Estes achados não afetam as recomendações correntes para o uso da terapia antirretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do HIV.

A administração de lamivudina durante a gravidez só deve ser considerada se os benefícios esperados forem maiores do que qualquer risco possível.

Alguns profissionais de saúde recomendam que as mulheres infectadas pelo vírus HIV não amamentem seus filhos para evitar a transmissão do HIV. Após a administração oral, a lamivudina foi eliminada no leite materno humano em concentrações semelhantes às encontradas no soro (1 a 8 µg/mL). Uma vez que a lamivudina e o vírus HIV passam para o leite materno, recomenda-se que as mães em tratamento com IQUEGO-LAMIVUDINA não amamentem seus filhos.

Categoria de risco na gravidez "D".

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Cód. Documento: EME 223
Versão do Documento: 06
Página: 02 de 08

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não foi realizado nenhum estudo para investigar o efeito da lamivudina sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Além disso, com base na farmacologia do medicamento, é impossível prever qualquer efeito prejudicial sobre essas atividades. No entanto, deve-se levar em conta as condições clínicas do paciente e o perfil de efeitos adversos do IUEGO-LAMIVUDINA quando se pretende estabelecer a capacidade do indivíduo tratado com IUEGO-LAMIVUDINA de dirigir veículos ou operar máquinas.

8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças com menos de 3 meses de idade
Os dados limitados são insuficientes para recomendar doses específicas (ver Propriedades Farmacocinéticas).

Pacientes idosos

Nenhum dado específico é disponível. Entretanto, é aconselhável cuidado especial devido a várias alterações associadas a esta faixa etária, como diminuição da função renal e alteração dos parâmetros hematológicos.

Pacientes coinfectados com o vírus da Hepatite B:

Estudos clínicos e o uso comercial de IUEGO-LAMIVUDINA tem demonstrado que alguns pacientes portadores de hepatite B crônica podem demonstrar evidência clínicas ou laboratoriais de recorrência da hepatite, com a descontinuação do uso de IUEGO-LAMIVUDINA, que podem ter consequências mais sérias em pacientes portadores de doenças hepáticas descompensadas. Se o uso de IUEGO-LAMIVUDINA for descontinuado em pacientes coinfectados pelos vírus HIV e VHB, deve ser levada em consideração a monitoração periódica da função hepática e da replicação viral do VHB.

9. Interações medicamentosas

A probabilidade de qualquer interação é baixa em virtude de o fármaco apresentar metabolismo limitado e ligação reduzida às proteínas plasmáticas, com *clearance* renal quase completo na sua forma inalterada.

A lamivudina é predominantemente eliminada pela secreção catiônica orgânica ativa. A possibilidade de interação com outras drogas deve ser considerada, particularmente quando a principal via de eliminação for através da secreção renal ativa via transporte catiônico orgânico, como por exemplo a trimetoprima. Outras drogas, tais como a ranitidina e a cimetidina, são parcialmente eliminadas através deste mecanismo e não demonstraram interação com a lamivudina. É pouco provável que ocorram interações clinicamente significativas entre a lamivudina e drogas que são predominantemente eliminadas tanto pela via de secreção aniónica orgânica ativa ou pela filtração glomerular.

Zidovudina: um aumento discreto na C_{max} da zidovudina (28%) foi observado quando administrada em associação à lamivudina. Entretanto, a área sob a curva não foi significativamente alterada. A zidovudina não exerce também qualquer efeito sobre a farmacocinética da lamivudina (ver Características farmacológicas).

Trimetoprima/sulfametoxazol: a administração de trimetoprima/sulfametoxazol, 160 mg/800 mg, aumentou a concentração da lamivudina em aproximadamente 40%, devido ao componente trimetoprima. No entanto, a menos que o paciente tenha alteração da função renal, nenhum ajuste de dosagem da lamivudina é necessário (ver Posologia).

A lamivudina não exerce nenhum efeito sobre a farmacocinética da trimetoprima nem do sulfametoxazol. Os efeitos da associação da lamivudina com doses maiores de trimetoprima/sulfametoxazol para o tratamento da pneumonia pelo *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) e toxoplasmose não foram estudados.

Zalcitabina: a lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da zalcitabina quando os dois produtos são administrados concomitantemente. Dessa forma, não é recomendado o uso de Lamivudina em combinação com zalcitabina.

10. Reações adversas a medicamentos

Os efeitos adversos abaixo relacionados foram relatados durante o tratamento da infecção pelo HIV com o uso de lamivudina como monoterapia ou associado a outros antirretrovirais. Ainda não está esclarecido se estes estão diretamente relacionados com a droga ou se são resultados da própria doença subjacente.

A seguinte convenção foi utilizada para classificar as reações adversas: muito comum (>1/10), comum (>1/100, <1/10), incomum (>1/1.000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/10.000) muito raro (<1/10.000).

Distúrbio no sistema linfático e sanguíneo
Incomum: neutropenia, anemia, trombocitopenia.
Muito raro: aplasia de células vermelhas.

Distúrbio do metabolismo e nutrição
Comum: hiperlactemia
Raro: acidose láctica (veja em Advertências)
Redistribuição/acúmulo de gordura corporal. (veja em Advertências).

A incidência deste evento é dependente de múltiplos fatores, incluindo a combinação particular das drogas antirretrovirais.

Distúrbio do sistema nervoso
Comum: dor de cabeça.
Muito raro: parestesia, neuropatia periférica tem sido relatada, embora a relação causal com o tratamento permaneça incerta.

Distúrbio gastrointestinal
Comum: náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia.
Raro: pancreatite, embora a relação causal com o tratamento permaneça incerta, e aumento na concentração de amilase sérica.

Distúrbio hepatobiliar
Incomum: aumento transitório da concentração plasmática de enzimas hepáticas (TGP, TGO)

Distúrbio na pele e tecidos subcutâneos
Comum: rash, alopecia

Desordens musculoesquelética e tecidos conjuntivos
Comum: artralgia, desordens musculares.
Raro: rabdomiólise

Distúrbios gerais
Comum: fadiga, febre, mal estar.

11. Superdose

Existem dados limitados sobre as consequências da ingestão de superdosagens em humanos. Não ocorreu nenhum caso fatal e os pacientes se recuperaram. Nenhum sinal ou sintoma específico foi identificado durante a superdosagem.

Caso ocorra superdosagem, o paciente deve ser monitorado e deve receber tratamento de suporte padronizado, caso necessário. Uma vez que a lamivudina é eliminada através de diálise, a hemodiálise contínua pode ser usada no tratamento da superdose, apesar de não ter sido estudada.

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

Dist. Documento: EME 223
Versão do Documento: 00
Página: 02 de 08

12. Armazenagem

Manter o medicamento na embalagem original.
Conservar em temperatura ambiente (15 a 30 °c) ao
abrigo da luz e umidade.

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE
SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA
RECEITA.**

PROIBIDA A VENDA AO COMÉRCIO.

**"ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA
RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA
NO TRATAMENTO".**

Fabricado e Embalado por:
LABORATÓRIO FARMACÉUTICO DA MARINHA
Av. Dom Hélder Câmara, 315 - Benfica - Rio de Janeiro - RJ

Registrado e distribuído por:
**IQUEGO-INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO
DE GOIÁS S.A.**

Av. Anhanguera, 9.827 - Bairro Ipiranga - Goiânia
Goiás - CX Postal: 15.102 - CEP: 74.450-010
CNPJ nº 01.541.283/0001-41 - Indústria Brasileira
MS 1.0884.0357.0033 - solução oral 10mg/mL.
Farmacêutico Responsável:
Dr. Daniel Jesus de Paula - CRF-GO nº 3319



RQ 110143968/00.2013





Tipo de Documento: **ESPECIFICAÇÃO DE MATERIAL DE EMBALAGEM - EME**
Código Material: **110144295**
Título do Documento: **BULA IQUEGO - LAMIVUDINA 150 mg - PACIENTE**

Cód. Documento: **EME 221**
Versão do Documento: **00**
Página: **01 de 05**

Elaborado por:	Revisado por:	Revisado por:	Aprovado por:
Stela Mares Stival Faquim	<i>[assinatura]</i>		
Divisão Desenv. Embalagens	Divisão Desenv. Embalagens	Gerência Desenvolvimento	Gerência Garantia da Qualidade
10/12/2013	<i>12.13</i>		

A - Papel	
Tipo:	Apergaminhável (AP)
Cor:	Branco
Gramatura:	57 g/m ²

B - Impressão	
Tipo:	Off Set
Cor:	Preto - Pantone Process Black
Letras Utilizadas:	Times New Roman
Arte	Anexa

C - Características dimensionais	
Comprimento	330 mm ± 1 mm
Altura	297 mm ± 1 mm

MODELO PARA DOBRAS BULA ABERTA



BULA DOBRADA Cabeçalho para fora



Condições para Recebimento:

- ⚡ O fornecedor deve encaminhar uma amostra ao Desenvolvimento de Embalagens, para análise quanto a qualidade do material e dimensões, antes de confeccionar o lote referente a cada pedido. O recebimento do material está condicionado a esta prévia aprovação.
- ⚡ O material deve estar dentro de embalagem plástica (Crayovac) com 50 unidades cada, dentro de caixas de papelão ondulado reforçado, em perfeito estado, isentas de rasgos, manchas, umidade, poeira e corpos estranhos;
- ⚡ Sobre paletes medindo: 1,0 m comprimento x 1,20 m largura, envolvidos em filme PVC e o peso não deve ser superior a 500 kg;
- ⚡ A Nota Fiscal deve conter dados coerentes com o pedido de compra e com o Laudo de Controle de Qualidade do fabricante, tais como: nome do fornecedor, lote do material, quantidade pedida e valor da Nota Fiscal;
- ⚡ Presença do Laudo de Controle de Qualidade do Fabricante do material contendo os seguintes dados: nome do fornecedor, nome do fabricante, lote do fabricante, data de fabricação e data de validade do material;
- ⚡ Cada volume do material deve ser identificado com os seguintes dados: nome do material, quantidade por volume, nome do fornecedor, nome do fabricante, lote do fabricante, data de fabricação, data de validade, nº da Nota Fiscal, nº laudo do fabricante.

Histórico de Revisões:

Versão 0: 10/12/2013: Emissão inicial e adequação à RDC - 47/09.

IQUEGO - LAMIVUDINA

lamivudina

Cad. Documento: EME 221
Versão do Documento: 02
Página: 02 de 02

(PORTARIA 344/98 LISTA C4)
IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
IQUEGO-LAMIVUDINA
Lamivudina

APRESENTAÇÃO
Frasco com 60 comprimidos revestidos de 150 mg.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO
(crianças a partir de 14 kg).

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
Lamivudina.....150 mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido
(Excipientes: lactose monohidratada, amido, celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, opadry white, álcool etílico, etilcelulose, água purificada).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
IQUEGO-LAMIVUDINA, em associação com outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em adultos e crianças.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
IQUEGO-LAMIVUDINA pertence a um grupo de medicamentos antivirais, também conhecidos como antirretrovirais, chamado de inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs). Eles são usados para tratar a infecção pelo HIV.
IQUEGO-LAMIVUDINA reduz a quantidade do vírus HIV no seu corpo, mantendo-o em níveis baixos. IQUEGO-LAMIVUDINA também aumenta a contagem de células CD₄. Essas células são um dos tipos de glóbulos brancos do sangue e desempenham importante papel na defesa e na manutenção do sistema imune (de defesa), bem como no combate às infecções. IQUEGO-LAMIVUDINA demonstrou reduzir bastante o risco de progressão da doença provocada pelo HIV. A resposta ao tratamento, porém, varia de acordo com o paciente. Seu médico irá monitorar a eficiência do seu tratamento.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Não use este medicamento caso você seja alérgico à lamivudina ou a qualquer um dos componentes de IQUEGO-LAMIVUDINA (ver Composição). IQUEGO-LAMIVUDINA comprimidos é contraindicado para crianças que pesam menos de 14 kg. Para esse grupo de pacientes é recomendado o uso da solução oral.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com menos de 14 kg.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

IQUEGO-LAMIVUDINA não é recomendado para ser usado como único medicamento no tratamento contra o HIV.

O tratamento com IQUEGO-LAMIVUDINA não demonstrou reduzir o risco de transmissão do HIV por contato sexual ou transfusão de sangue. Você deve continuar a tomar as devidas precauções para prevenir a transmissão do vírus. Você precisa tomar IQUEGO-LAMIVUDINA todos os dias. Este medicamento ajuda a controlar sua condição e retarda o avanço da doença, mas não cura a infecção por HIV. Você pode continuar a desenvolver infecções e outros males associados à doença pelo HIV. Não deixe de visitar seu médico regularmente.

Discuta o uso de IQUEGO-LAMIVUDINA com seu médico, caso você tenha problemas nos rins. A dose-padrão de IQUEGO-LAMIVUDINA poderá ser reduzida.

Inflamação do pâncreas (pancreatite) tem sido observada em alguns pacientes que tomam IQUEGO-LAMIVUDINA. Entretanto, ainda não está claro se isso se deve ao tratamento com o medicamento ou à doença provocada pelo HIV. Os sintomas são dores abdominais, náuseas e vômitos. Se você desenvolver esses sintomas, avise seu médico.

A classe de medicamentos à qual pertence IQUEGO-LAMIVUDINA, os ITRNs, pode causar uma condição chamada acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue), junto com o aumento do fígado. Esse efeito colateral raro, porém sério, ocasionalmente tem provocado morte. A acidose láctica ocorre com mais frequência em mulheres. Seu médico irá monitorar regularmente esse efeito enquanto você estiver usando IQUEGO-LAMIVUDINA.

Redistribuição, ganho ou perda de gordura do corpo podem ocorrer em pacientes recebendo combinação de medicamentos antirretrovirais. Consulte seu médico caso perceba mudanças na sua gordura corporal.

Dentro das primeiras semanas de tratamento com medicamentos antirretrovirais, alguns portadores de HIV desenvolvem reações inflamatórias que podem assemelhar-se a infecções e causar problemas graves. Acredita-se que essas reações sejam causadas pela recuperação parcial da capacidade de o organismo combater infecções, anteriormente reprimida pelo HIV. Essa condição é conhecida como Síndrome de Reconstituição Imune. Se você ficar preocupado com qualquer novo sintoma ou alteração na sua saúde após o início do tratamento contra o HIV, por favor, converse com seu médico.

Se você tem hepatite B crônica, não interrompa o tratamento sem orientação do seu médico, pois poderá haver recorrência (retorno) de sua

hepatite. Essa recorrência poderá ser mais grave se você tiver uma doença séria no fígado.

Crianças com menos de 3 meses de idade

Não há doses específicas recomendadas.

Idosos

É aconselhável que se tenha cuidado especial devido a várias alterações associadas a essa faixa etária, como diminuição da função dos rins e alteração dos parâmetros do sangue.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foi realizado nenhum estudo para investigar o efeito da lamivudina sobre essas atividades. Devem ser levados em conta as condições clínicas do paciente e o perfil de efeitos adversos deste medicamento, quando se pretende estabelecer a capacidade de o paciente tratado com IUEGO-LAMIVUDINA dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Se você está grávida, planejando ficar grávida logo ou está amamentando, por favor, informe seu médico antes de usar este medicamento.

De forma geral, em crianças cujas mães usaram ITRNs durante a gravidez, é provável que o benefício da redução das chances de transmitir o HIV seja maior do que o risco de o feto sofrer efeitos colaterais.

É importante pesar cuidadosamente o benefício de se usar IUEGO-LAMIVUDINA durante a gravidez, contra a possibilidade de efeitos adversos na criança antes ou depois do nascimento. Seu médico irá discutir esses riscos com você.

É recomendado que, quando possível, mulheres infectadas com HIV não amamentem seus filhos, para evitar a transmissão do HIV. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, seu médico deverá seguir os guias locais para amamentação e tratamento.

As substâncias ativas de IUEGO-LAMIVUDINA são encontradas no leite materno. Portanto, mulheres que estejam usando IUEGO-LAMIVUDINA não devem amamentar.

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

Interações medicamentosas

É importante avisar seu médico sobre qualquer outro medicamento que você usa. Por isso, se você toma ou tomou recentemente algum outro medicamento, informe isso a seu médico. Fale inclusive sobre os que você usa sem prescrição médica. Outros medicamentos podem afetar a ação de IUEGO-LAMIVUDINA, assim como IUEGO-LAMIVUDINA pode afetar a ação de outros medicamentos. IUEGO-LAMIVUDINA não deve ser administrado junto com zalcitabina e entricitabina. Alguns medicamentos podem afetar a ação de IUEGO-LAMIVUDINA ou tornar mais provável a ocorrência de efeitos secundários, como sulfametoxazol-trimetoprima (também conhecido como cotrimoxazol, um antibiótico utilizado no tratamento de alguns tipos de pneumonia ou toxoplasmose).

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**Cuidados de armazenamento**

Os comprimidos de IUEGO-LAMIVUDINA devem ser armazenados em sua embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30°C.

Número de lote e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o na embalagem original.

Aspectos físicos

IUEGO-LAMIVUDINA - é um comprimido revestido, circular, branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o médico ou 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 uso**

Uso oral. Use sempre IUEGO-LAMIVUDINA exatamente como seu médico lhe receitou. Engula o comprimido com água ou outro líquido. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem comida.

Se você é incapaz de engolir comprimidos, pode amassar e misturar o comprimido de IUEGO-LAMIVUDINA a uma pequena quantidade de bebida ou comida semissólida (pastosa), ingerindo a mistura imediatamente.

Posologia**Adultos e adolescentes com peso de pelo menos 30 kg**

A dose recomendada de IUEGO-LAMIVUDINA é de 300 mg ao dia, administrando-se 150 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia, a cada 12 horas, ou dois comprimidos uma vez ao dia.

Crianças com mais de 3 meses e peso inferior a 30 kg

Crianças com peso entre 21 e 30 kg
A dose recomendada de IUEGO-LAMIVUDINA é metade de um comprimido pela manhã e um comprimido inteiro à noite.

Crianças com peso entre 14 e 21 kg

A dose oral recomendada de IUEGO-LAMIVUDINA é metade de um comprimido duas vezes ao dia.

Crianças com menos de 14 kg

IUEGO-LAMIVUDINA comprimidos não é indicado para uso em crianças com menos de 14 kg. Nesses casos, é indicado o uso de IUEGO-LAMIVUDINA solução oral, e a dose recomendada é de 4 mg/kg, duas vezes ao dia, até um máximo de 300 mg/dia.

Crianças com menos de 3 meses de idade
Os dados são insuficientes para se recomendar doses específicas.

IQUEGO-LAMIVUDINA solução oral também é indicado para pacientes que não consigam engolir comprimidos.

Pacientes com insuficiência renal

Se você tem problemas nos rins, sua dose pode ser reduzida. Por favor, siga as instruções fornecidas pelo seu médico.

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose em pacientes portadores de disfunção do fígado moderada ou grave, exceto se for acompanhada de insuficiência renal.

Idosos

É aconselhável que se tenha cuidado especial devido a várias alterações associadas a essa faixa etária, como diminuição da função dos rins e alteração dos parâmetros do sangue.

O tratamento com IQUEGO-LAMIVUDINA não previne o risco de transmissão do vírus HIV pelo contato sexual ou por contaminação sanguínea. As precauções apropriadas devem continuar sendo tomadas.

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. Este medicamento não deve ser mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você se esqueça de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. E então, continue com os horários prescritos por seu médico. Não tome doses dobradas para repor doses perdidas.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou do seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todo medicamento, IQUEGO-LAMIVUDINA pode causar efeitos colaterais. Durante o tratamento da infecção por HIV, nem sempre é possível determinar se algumas reações indesejáveis são causadas por IQUEGO-LAMIVUDINA, por outros medicamentos que você usa ao mesmo tempo ou pela doença provocada pelo HIV. Por isso, é muito importante que você mantenha seu médico informado sobre qualquer mudança na sua saúde. Não se alarme com esta lista de efeitos colaterais; você pode não desenvolvê-los.

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com a frequência.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Hiperlactemia (acúmulo de lactato no sangue).
Dor de cabeça;
Náuseas, vômitos, dor estomacal, diarreia (a inflamação do pâncreas pode ser a causa desses sintomas);

Erupções na pele (manchas vermelhas e placas pelo corpo, coceira); queda de cabelo; dores nas juntas; distúrbios musculares; cansaço, febre, sensação generalizada de mal-estar.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Anemia (redução do número de glóbulos vermelhos no sangue), neutropenia (redução do número de glóbulos brancos no sangue) e redução das plaquetas (componentes do sangue responsáveis pela coagulação). Se a produção de seus glóbulos vermelhos diminuir você pode sentir sintomas como cansaço e dificuldade para respirar. A redução dos glóbulos brancos no sangue pode deixá-lo mais propenso a infecções. Se sua contagem de plaquetas estiver baixa, você pode apresentar hematomas (manchas roxas) mais facilmente.

Aumento em certas enzimas do fígado.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Acidose láctica (sangue ácido por acúmulo de ácido láctico); inflamação do pâncreas; ruptura/lesão do tecido muscular.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Anemia acentuada (diminuição acentuada das células vermelhas do sangue);
Dormência, sensação de formigamento ou sensação de fraqueza nas pernas.

Podem ocorrer mudanças na distribuição da gordura corporal, bem como elevação na concentração de gorduras e de açúcar no sangue. As mudanças na gordura corporal podem incluir perda de gordura nas pernas, braços e face, aumento da gordura na cintura e órgãos internos, aumento das mamas e crescimento da camada de gordura atrás do pescoço. A incidência dessa reação adversa depende de muitos fatores, entre eles a combinação específica das drogas antirretrovirais.

Informe seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC) pelo telefone 0800 062 28 29.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A ingestão acidental de grande quantidade de IQUEGO-LAMIVUDINA dificilmente lhe causará problemas graves. Entretanto, você deve consultar seu médico ou farmacêutico o mais rápido possível, ou procurar a emergência do hospital mais próximo para aconselhamento.

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.

Cod. Documento: EME 271
Versão do Documento: 02
Página: 04 de 07

DIZERES LEGAIS

MS 1.0884.0357

Farmacêutico Responsável:

Dr. Daniel Jesus de Paula - CRF-GO N° 3319

ESTADO DE GOIÁS - SECRETARIA DA SAÚDE

IQUEGO - INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S.A.

Av. Anhanguera, 9.827 - Bairro Ipiranga

CEP: 74.450-010 - Goiânia - Goiás

CNPJ N° 01.541.283/0001-41

Indústria Brasileira

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO
USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER DISPENSADO COM
RETENÇÃO DA RECEITA.**

**ATENÇÃO - O USO INCORRETO CAUSA
RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E
FALHA NO TRATAMENTO**



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão
aprovada pela Anvisa em 09/10/2013.

Cód. Documento: EME
Versão do Documento:
Página: 33 de



Tipo de Documento: **ESPECIFICAÇÃO DE MATERIAL DE EMBALAGEM - EME**

Cód. Documento: **EME 222**

Código Material: **110107381**

Versão do Documento: **00**

Título do Documento: **BULA IQUEGO - LAMIVUDINA 150 mg - PROFISSIONAL DE SAÚDE**

Página: **01 de 06**

Elaborado por:	Revisado por:	Revisado por:	Aprovado por:
Stela Mares Stival Faquim	<i>[assinatura]</i>		
Divisão Desenv. Embalagens	Divisão Desenv. Embalagens	Gerência Desenvolvimento	Gerência Garantia da Qualidade
10/12/2013	12/2013		

A - Papel	
Tipo:	Apergaminhável (AP)
Cor:	Branco
Gramatura:	56 g/m ²

B - Impressão	
Tipo:	Off Set
Cor:	Preto - Pantone Process Black
Letras Utilizadas:	Times New Roman
Arte	Anexa

C - Características dimensionais	
Comprimento	440 mm ± 1 mm
Altura	297 mm ± 1 mm

**MODELO PARA DOBRAS
BULA ABERTA**



**BULA DOBRADA
Cabeçalho para fora**



Condições para Recebimento:

- ≪O fornecedor deve encaminhar uma amostra ao Desenvolvimento de Embalagens, para análise quanto a qualidade do material e dimensões, antes de confeccionar o lote referente a cada pedido. O recebimento do material está condicionado a esta prévia aprovação.
- ≪O material deve estar dentro de embalagem plástica (Crayovac) com 70 unidades cada, dentro de caixas de papelão ondulado reforçado, em perfeito estado, isentas de rasgos, manchas, umidade, poeira e corpos estranhos;
- ≪ Sobre paletes medindo: 1,0 m comprimento x 1,20 m largura, envolvidos em filme PVC e o peso não deve ser superior a 500 kg;
- ≪ A Nota Fiscal deve conter dados coerentes com o pedido de compra e com o Laudo de Controle de Qualidade do fabricante, tais como: nome do fornecedor, lote do material, quantidade pedida e valor da Nota Fiscal;
- ≪ Presença do Laudo de Controle de Qualidade do Fabricante do material contendo os seguintes dados: nome do fornecedor, nome do fabricante, lote do fabricante, data de fabricação e data de validade do material;
- ≪ Cada volume do material deve ser identificado com os seguintes dados: nome do material, quantidade por volume, nome do fornecedor, nome do fabricante, lote do fabricante, data de fabricação, data de validade, nº da Nota Fiscal, nº laudo do fabricante.

Histórico de Revisões:

Versão 0 10/12/2013: Emissão inicial e adequação à RDC - 47/09.

[assinatura]

**IUEGO - LAMIVUDINA**
lamivudinaCod. Documento: EME 227
Versão do Documento: 03
Página: 02 de 04

(PORTARIA 344/98 LISTA C4)
IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
IUEGO-LAMIVUDINA
Lamivudina

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido 150 mg, frasco com 60 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (comprimidos para crianças a partir de 14 kg).

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
Lamivudina.....150 mg
Excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido
(Excipientes: lactose monoidratada, amido, celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, opadry white, etilcelulose, álcool etílico e água purificada).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
IUEGO-LAMIVUDINA é indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), em adultos e crianças, em associação com outros agentes antirretrovirais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
IUEGO-LAMIVUDINA reduziu em 50% a dosagem sérica do RNA-HIV 1 em 75% dos pacientes, quando usado isoladamente, e em 94% dos pacientes, quando usado em combinação com a zidovudina¹.

¹ ERON, JJ. et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. North American HIV Working Party. N Engl J Med, 333(25): 1662-1669, 1995.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
Grupo farmacoterapêutico: análogos de nucleosídeos.
A lamivudina é um potente inibidor seletivo da replicação de HIV-1 e HIV-2 in vitro. É também ativa contra isolados clínicos de HIV resistentes a zidovudina. A lamivudina é metabolizada intracelularmente ao 5'-trifosfato, a molécula ativa, cuja meia-vida intracelular é de 16-19 horas. O 5'-trifosfato de lamivudina é um inibidor fraco das atividades dependentes do RNA e do DNA da transcriptase reversa do HIV. Seu principal mecanismo de ação é o término da cadeia de transcriptase reversa do HIV. Foi demonstrado que a lamivudina atua de modo aditivo ou sinérgico com outros agentes anti-HIV, sobretudo a zidovudina, inibindo a replicação do HIV em cultura celular.
A lamivudina não interfere no metabolismo dos desoxinucleotídeos celulares e exerce pouco efeito sobre o conteúdo de DNA de mitocôndrias e células de mamíferos.
In vitro, a lamivudina demonstra baixa citotoxicidade em linfócitos do sangue periférico, linhagens celulares estabelecidas de linfócitos e monócitos macrófagos e em uma variedade de células-mãe medulares. Portanto, possui, in vitro, alto índice terapêutico.
A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma alteração no aminoácido M184V próximo ao sítio ativo da transcriptase reversa (TR) viral. Essa variante surge tanto in vitro quanto em pacientes infectados pelo HIV-1 tratados com terapia

antirretroviral que contém lamivudina. O mutante M184V apresenta suscetibilidade altamente reduzida à lamivudina e capacidade de replicação viral diminuída in vitro. Estudos in vitro indicam que os isolados virais resistentes à zidovudina podem tornar-se sensíveis a este fármaco quando simultaneamente adquirem resistência à lamivudina. A relevância clínica de tais descobertas ainda não está bem definida.

A resistência cruzada conferida pela transcriptase reversa do M184V é limitada à classe de agentes antirretrovirais inibidores de nucleosídeos. A zidovudina e a estavudina mantêm sua atividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina. O abacavir mantém sua atividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina, abrangendo somente a mutação do M184V. O M184V TR mutante apresenta suscetibilidade à didanosina e à zalcitabina quatro vezes menor.

Demonstrou-se nos estudos clínicos que a lamivudina em combinação com a zidovudina reduz a carga viral do HIV-1 e aumenta a contagem de células CD4. Os desfechos clínicos indicam que a lamivudina em combinação com a zidovudina, ou combinada com regimes de tratamento que contém zidovudina, resulta em redução significativa do risco de progressão da doença e da mortalidade.

Relatou-se redução da sensibilidade in vitro à lamivudina em vírus isolados de pacientes que receberam terapia com IUEGO-LAMIVUDINA. Além disso, estudos clínicos revelaram evidências de que IUEGO-LAMIVUDINA mais Zidovudina retardam o aparecimento de vírus isolados resistentes à zidovudina em indivíduos que não receberam terapia antirretroviral prévia.

A lamivudina tem sido amplamente usada como um dos componentes da terapia antirretroviral combinada a outros agentes da mesma classe (inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos) ou de classes diferentes (inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos).

Terapias antirretrovirais múltiplas que contém lamivudina têm demonstrado efetividade tanto em pacientes que nunca receberam terapia antirretroviral como naqueles que apresentam o vírus com mutações do M184V.

A relação entre a suscetibilidade do HIV in vitro à lamivudina e a resposta clínica à terapia ainda está em fase de investigação.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção
A lamivudina é bem absorvida no nível gastrointestinal, e a biodisponibilidade da droga por via oral em adultos situa-se normalmente entre 80% e 85%. Após administração oral, o tempo médio (T_{max}) para atingir a concentração sérica máxima (C_{max}) é de cerca de uma hora. Em doses terapêuticas, isto é, 4 mg/kg/dia (em duas doses, com intervalo de 12 horas), a C_{max} é da ordem de 1-1,9 mcg/mL. Não é necessário nenhum ajuste da dose quando a lamivudina é administrada junto com alimentos, visto não haver alteração da sua biodisponibilidade (baseada na AUC), mesmo tendo sido observados atraso do T_{max} e redução da C_{max} (redução de até 47%).

Não é esperado que a administração dos comprimidos macerados, misturados com líquidos ou com uma pequena porção de comida semissólida (pastosa), tenha impacto na qualidade farmacêutica de IUEGO-LAMIVUDINA.
Portanto, não é esperada nenhuma alteração no efeito clínico. Essa conclusão é baseada nas características físico-químicas e farmacocinéticas do ingrediente ativo e no comportamento da dissolução in vitro dos

comprimidos de IQUEGO-LAMIVUDINA em água, assumindo-se que o paciente macere e transfira 100% do comprimido (ou da metade do comprimido, conforme a dose recomendada) e engula imediatamente.

Distribuição

Com base em estudos com o medicamento por via intravenosa, constatou-se que o volume médio de distribuição é de 1,3 L/kg, e a meia-vida terminal média de eliminação, de cinco a sete horas. A lamivudina exibe farmacocinética linear na faixa de doses terapêuticas e caracteriza-se por sua baixa ligação à principal proteína plasmática, a albumina. Dados limitados demonstram que a lamivudina penetra no sistema nervoso central e atinge o líquido cefalorraquidiano (LCR). A relação média entre a concentração de lamivudina no LCR e no soro, dentro de duas a quatro horas após a administração oral, foi de cerca de 0,12. O verdadeiro grau de penetração e a relação com qualquer eficácia clínica são desconhecidos.

Metabolismo e eliminação

O clearance sistêmico médio da lamivudina é de aproximadamente 0,32 L/h/kg, com clearance predominantemente renal (> 70%) através de secreção tubular ativa (sistema de transporte catiônico orgânico), porém com pouco metabolismo hepático (< 10%).

A molécula ativa, 5'-trifosfato de lamivudina intracelular, possui meia-vida prolongada na célula (16 a 19 horas), em comparação à meia-vida da lamivudina plasmática (cinco a sete horas). Em 60 voluntários adultos saudáveis, IQUEGO-LAMIVUDINA 300 mg administrado uma vez ao dia demonstrou ser farmacocineticamente equivalente, no estado de equilíbrio, a IQUEGO-LAMIVUDINA 150 mg administrado duas vezes ao dia, em relação à AUC₂₄ e à C_{máx} do trifosfato intracelular.

A probabilidade de interação medicamentosa adversa entre a lamivudina e outros produtos medicinais é baixa, devido ao seu metabolismo, à limitada ligação com as proteínas plasmáticas e à eliminação quase total da droga por via renal na sua forma inalterada.

Farmacocinética em pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, a concentração plasmática da lamivudina (área sob a curva – AUC) é aumentada devido à diminuição do clearance. A dosagem da lamivudina deverá ser reduzida para os pacientes com clearance da creatinina < 50 mL/min (ver Posologia).

Farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática

Dados obtidos em pacientes com insuficiência hepática de moderada a grave demonstram que a farmacocinética da lamivudina não é afetada de maneira significativa pela insuficiência hepática.

Farmacocinética em crianças

De forma geral, a farmacocinética da lamivudina em crianças é semelhante à dos adultos. No entanto, a biodisponibilidade absoluta (aproximadamente 55% a 65%) é reduzida em crianças menores de 12 anos. Além disso, o clearance é aumentado em crianças muito novas e diminui com a idade, aproximando-se dos valores de referência para os adultos por volta dos 12 anos. Descobertas recentes indicam que a exposição em crianças com 2 a <6 anos de idade pode ser reduzida em aproximadamente 30% quando comparada a outras faixas etárias. Os dados que corroboram essa conclusão ainda são aguardados. Atualmente, os dados disponíveis não sugerem que a lamivudina seja menos eficaz nesse grupo de pacientes.

Existem dados farmacocinéticos limitados sobre pacientes com menos de 3 meses. Em neonatos com uma semana de vida, o clearance da lamivudina oral é reduzido em comparação ao de pacientes pediátricos, provavelmente pela função renal imatura e absorção

variável. Portanto, para alcançar uma concentração similar à de adultos e crianças, a dose recomendada para neonatos é de 2 mg/kg, duas vezes ao dia. Não existem dados disponíveis em neonatos acima de uma semana de idade.

Farmacocinética em idosos

Não há dados farmacocinéticos em pacientes com mais de 65 anos de idade.

Farmacocinética durante a gravidez

A farmacocinética da lamivudina em grávidas é similar à de mulheres adultas não-grávidas. Em humanos, de acordo com a transmissão passiva da lamivudina através da placenta, a concentração plasmática no recém-nascido é similar à da mãe e à do soro do cordão umbilical no parto.

Profilaxia pós-exposição

Diretrizes reconhecidas internacionalmente (Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos, junho de 1998) recomendam que uma combinação de Zidovudina e IQUEGO-LAMIVUDINA sejam administradas rapidamente (preferencialmente em até duas horas) após exposição acidental a sangue infectado por HIV (por exemplo, perfuração com agulha). Em casos de maior risco de infecção, deve ser incluído nesse tratamento um inibidor da protease. É recomendável que a profilaxia antirretroviral seja mantida por quatro semanas. Nenhum estudo clínico controlado foi realizado em outros casos de profilaxia após exposição, e dados que apoiem essa indicação são limitados. A soroconversão pode ocorrer, apesar do tratamento imediato com agentes antirretrovirais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de IQUEGO-LAMIVUDINA é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à lamivudina ou a qualquer componente da fórmula. IQUEGO-LAMIVUDINA comprimidos é contraindicado para crianças que pesam menos de 14 kg. Para esse grupo de pacientes é recomendado o uso da solução oral.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com menos de 14 kg.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

IQUEGO-LAMIVUDINA não é recomendado para uso monoterápico.

É importante avisar aos pacientes que ainda não foi comprovado que a terapia antirretroviral atual, incluindo-se o uso de IQUEGO-LAMIVUDINA, tem a propriedade de prevenir o risco de transmissão do HIV através de contato sexual ou contaminação por sangue. Portanto, é necessário adotar as precauções apropriadas.

Os pacientes tratados com IQUEGO-LAMIVUDINA, ou que recebam qualquer outra terapia antirretroviral, podem, mesmo assim, adquirir infecções oportunistas e apresentar outras complicações decorrentes da infecção por HIV. Por isso, devem ser mantidos sob rigorosa observação clínica por médicos experientes no tratamento de pacientes com doenças associadas ao HIV.

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal de moderada a grave, a concentração plasmática (AUC) da lamivudina é aumentada devido à diminuição do clearance. Portanto, a dose deve ser ajustada (ver Posologia).

Pancreatite

Foi observada a ocorrência de pancreatite em alguns pacientes tratados com IQUEGO-LAMIVUDINA. Contudo, não se sabe ao certo se o desenvolvimento dessa doença se deve ao tratamento medicamentoso ou à infecção por HIV subjacente. É necessário considerar a possibilidade de pancreatite toda vez que o paciente se

queixar de dor abdominal, náuseas e vômitos ou quando apresentar níveis elevados de marcadores bioquímicos. Deve-se suspender o uso de IUEGO-LAMIVUDINA até que seja excluído o diagnóstico de pancreatite.

Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose
Foram relatados casos de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose (com a ocorrência de casos fatais) durante o uso de antirretrovirais análogos de nucleosídeos, isolados ou em combinações, incluindo a lamivudina. A maioria ocorreu em mulheres. Sintomas clínicos que podem ser indicativos do desenvolvimento de acidose láctica são: fraqueza generalizada, anorexia e perda súbita de peso, sintomas gastrointestinais e respiratórios (dispnéia e taquipnéia). Deve-se ter cuidado ao administrar IUEGO-LAMIVUDINA a qualquer paciente, especialmente aqueles que apresentem fatores de risco conhecidos para doenças hepáticas. O tratamento com IUEGO-LAMIVUDINA deve ser suspenso em qualquer paciente com sintomas clínicos ou achados laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou hepatotoxicidade (que deve incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de elevação acentuada de transaminase).

Redistribuição de gordura

Redistribuição/acúmulo de gordura, incluindo obesidade central, aumento da camada de gordura dorso-cervical (buffalo hump), perda de gordura periférica e facial, aumento das mamas, elevação dos níveis de lipídios séricos e glicose sanguínea têm sido observados, tanto separadamente quanto juntos, em alguns pacientes tratados com terapia antirretroviral (ver Reações adversas).

Apesar de todos os integrantes das classes de medicamentos inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos estarem associados a um ou mais desses eventos adversos específicos, relacionados a uma síndrome normalmente conhecida como lipodistrofia, dados indicam que existem diferenças nos riscos entre cada um dos exemplares das respectivas classes terapêuticas. Além disso, a síndrome lipodistrófica tem uma etiologia multifatorial, exemplificada pelo status da doença pelo HIV, pela idade avançada e pela duração do tratamento antirretroviral, e todos desempenham um importante papel, possivelmente sinérgico.

As consequências em longo prazo desses eventos adversos são desconhecidas.

O exame clínico deve incluir avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. Deve ser considerada a quantificação dos lipídios séricos e da glicose sanguínea. Distúrbios lipídicos devem ser tratados de modo clinicamente apropriado.

Síndrome de Reconstituição Imune

Em portadores de HIV com deficiência imune grave no início do tratamento antirretroviral, uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais pode surgir e causar problemas médicos graves ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, essas reações foram observadas nas primeiras semanas ou meses após o início do tratamento antirretroviral. Exemplos relevantes são a retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Quaisquer sintomas inflamatórios têm de ser avaliados sem demora, e o tratamento deve ser iniciado, quando necessário. Distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barre) também foram relatados por ocorrerem na reconstituição imune. Contudo, o tempo de início é variável, e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento e, algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças com menos de 3 meses de idade:
Os dados são insuficientes para recomendar doses

específicas (ver Propriedades farmacocinéticas).

Pacientes idosos:

Nenhum dado específico está disponível. Entretanto, é aconselhável que se tenha cuidado especial devido a várias alterações associadas a essa faixa etária, como diminuição da função renal e alteração dos parâmetros hematológicos.

Pacientes coinfectados com o vírus da hepatite B:

Estudos clínicos e o uso comercial de IUEGO-LAMIVUDINA têm demonstrado que alguns pacientes portadores de hepatite B crônica podem apresentar evidências clínicas ou laboratoriais de recorrência dessa doença no caso de descontinuação do medicamento. Isso pode ter consequências mais sérias em pacientes portadores de doenças hepáticas descompensadas. Se o uso de IUEGO-LAMIVUDINA for descontinuado em pacientes coinfectados pelos HIV e VHB, deve ser levada em consideração a monitoração periódica da função hepática e da replicação viral do VHB.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foi realizado nenhum estudo para investigar o efeito da lamivudina sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. E com base na farmacologia do medicamento, é impossível prever qualquer efeito prejudicial sobre essas atividades. No entanto, deve-se levar em conta as condições clínicas do paciente e o perfil de efeitos adversos de IUEGO-LAMIVUDINA quando se pretende estabelecer a capacidade de o indivíduo tratado com IUEGO-LAMIVUDINA dirigir veículos ou operar máquinas.

Gravidez e lactação

Estudos em humanos demonstraram que a lamivudina atravessa a placenta. Embora os estudos de reprodução em animais nem sempre forneçam uma previsão da resposta que irá ocorrer em humanos, achados em coelhas sugerem risco potencial de letalidade precoce do embrião.

Têm sido relatadas elevações moderadas e transitórias nos níveis de lactato, que podem ter ocorrido devido à disfunção mitocondrial, em neonatos e crianças expostos in útero ou pós-parto a inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs). A relevância clínica das elevações transitórias no lactato sérico é desconhecida. Também tem havido relatos raros de desenvolvimento retardado, ataques epilépticos e outras doenças neurológicas. Entretanto, não foi estabelecida relação causal entre esses eventos e a exposição a ITRNs in utero ou pós-parto. Tais achados não afetam as recomendações correntes para o uso da terapia antirretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do HIV.

A administração de lamivudina durante a gravidez só deve ser considerada se os benefícios esperados forem maiores do que qualquer risco possível.

Alguns profissionais de saúde recomendam que, sempre que possível, mulheres vivendo com HIV não amamentem seus filhos para evitar a transmissão do vírus. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, devem ser seguidos os guias locais para amamentação e tratamento.

Após a administração oral de lamivudina 150 mg ou 300 mg duas vezes ao dia, esta foi eliminada no leite materno humano (0,5 a 8,2 microgramas/mL) em concentrações semelhantes às encontradas no soro. Em outros estudos, após a administração oral de 150 mg de lamivudina duas vezes ao dia, a proporção soro: leite materno variou entre 0,6 e 0,33. A lamivudina foi detectada no plasma de algumas crianças pós-amamentação. Esses níveis estavam bem abaixo dos níveis terapêuticos. São desconhecidos os níveis intracelulares de trifosfato de lamivudina em crianças

Cod. Documento: EME 222
Versão do Documento: 01
Página: 04 de 06

pós-amamentação.

Categoria C de risco na gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A probabilidade de qualquer interação é baixa, em virtude de o fármaco apresentar metabolismo limitado e ligação reduzida com as proteínas plasmáticas, com clearance renal quase completo na sua forma inalterada. A lamivudina é predominantemente eliminada pela secreção catiônica orgânica ativa. A possibilidade de interação com outras drogas deve ser considerada, particularmente quando a principal via de eliminação for a secreção renal ativa mediante o transporte catiônico orgânico, como é o caso da trimetoprima. Outras drogas, tais como a ranitidina e a cimetidina, são parcialmente eliminadas através desse mecanismo, mas não demonstraram interação com a lamivudina. É pouco provável que ocorram interações clinicamente significativas entre a lamivudina e drogas que são predominantemente eliminadas tanto pela via de secreção aniónica orgânica ativa quanto pela filtração glomerular.

zidovudina: um aumento discreto na C_{max} da zidovudina (28%) foi observado quando essa droga é administrada em associação com a lamivudina. Contudo, a área sob a curva não foi significativamente alterada. A zidovudina não exerce efeito sobre a farmacocinética da lamivudina (ver Características farmacológicas).

trimetoprima/sulfametoxazol: a administração de trimetoprima/sulfametoxazol, nas doses de 160 mg/800 mg, aumentou a concentração da lamivudina em aproximadamente 40%, devido ao componente trimetoprima. No entanto, a menos que o paciente tenha alteração da função renal, nenhum ajuste de dosagem da lamivudina é necessário (ver Posologia). A lamivudina não exerce nenhum efeito sobre a farmacocinética da trimetoprima e do sulfametoxazol. Os efeitos da associação da lamivudina com doses maiores de trimetoprima/sulfametoxazol para o tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) e toxoplasmose não foram estudados.

zalcitabina: a lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da zalcitabina quando os dois produtos são administrados concomitantemente. Assim, não é recomendado o uso de IUEGO-LAMIVUDINA em combinação com a zalcitabina.

entricitabina: a lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da entricitabina quando os dois produtos são administrados concomitantemente. Além disso, o mecanismo de resistência viral tanto para a lamivudina quanto para entricitabina é mediado através de mutação no mesmo gene da transcriptase reversa viral (M184V) e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica desta combinação pode ser limitada. Assim, não é recomendado o uso de lamivudina em combinação com entricitabina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservação

Os comprimidos de IUEGO-LAMIVUDINA devem ser armazenados em sua embalagem original e em temperatura entre 15°C e 30°C.

Número de lote e validade: vide embalagem.

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

Aspectos físicos/Características organolépticas

IUEGO-LAMIVUDINA comprimido - é um comprimido revestido, circular, 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

Modo de uso

Uso oral.

A terapia com IUEGO-LAMIVUDINA deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de adultos e crianças infectados pelo vírus HIV.

IUEGO-LAMIVUDINA pode ser administrado com ou sem alimentos.

Para garantir a administração da dose completa, o comprimido deve, preferencialmente, ser engolido sem ser amassado (macerado). Para pacientes com dificuldade de ingerir comprimidos, eles podem ser amassados e misturados a líquidos ou a uma pequena quantidade de comida semissólida (pastosa), e consumidos imediatamente (ver Farmacocinética).

O comprimido não deve ser mastigado.

Posologia

Adultos e adolescentes com peso de pelo menos 30 kg
A dose recomendada de IUEGO-LAMIVUDINA é de 300 mg ao dia, administrando-se 150 mg (1 comprimido) duas vezes ao dia, a cada 12 horas, ou dois comprimidos uma vez ao dia.

Crianças com mais de 3 meses e com peso inferior a 30 kg

Crianças com peso de 21 a 30 kg:

A dose oral recomendada de IUEGO-LAMIVUDINA é a metade de um comprimido pela manhã e um comprimido inteiro à noite.

Crianças com peso de 14 a 21 kg:

A dose oral recomendada de IUEGO-LAMIVUDINA é metade de um comprimido duas vezes ao dia.

Crianças com menos de 14 kg:

IUEGO-LAMIVUDINA comprimidos não é indicado para uso em crianças com menos de 14 kg. Nesses casos, é indicado o uso de IUEGO-LAMIVUDINA solução oral, e a dose recomendada é de 4mg/kg duas vezes ao dia até um máximo de 300 mg ao dia.

Crianças com menos de 3 meses de idade:

Os dados limitados são insuficientes para recomendar doses específicas (ver Propriedades farmacocinéticas). IUEGO-LAMIVUDINA solução oral também é indicado para pacientes que não consigam engolir comprimidos.

Pacientes com insuficiência renal:

Em pacientes com insuficiência renal de moderada a grave, a concentração plasmática (AUC) de lamivudina é aumentada devido à redução do clearance (ver Propriedades farmacocinéticas).

A dosagem deve ser reduzida para os pacientes com clearance de creatinina < 50 mL/min, como demonstrado nas tabelas abaixo. O mesmo percentual de redução da dose deve ser aplicado para pacientes pediátricos com insuficiência renal, como demonstrado na segunda tabela.

Para doses abaixo de 150 mg é recomendado o uso de solução oral.

Posologia recomendada para adultos e adolescentes com peso de pelo menos 30 kg:

Clareance de Creatinina (mL/min)	Posologia (mg)	Dose de Usos (mg)	Frequência
30 até < 50	150 mg #	150 mg #	Uma vez ao dia
15 até < 30*	150 mg #	100 mg (10mL)	Uma vez ao dia
5 até < 15*	150 mg #	30 mg (3mL)	Uma vez ao dia
< 5*	50 mg (5 mL)	25 mg (2,5 mL)	Uma vez ao dia

150 mg: um comprimido inteiro de 150 mg, ou 15 mL de solução oral.

* Nessas faixas, o esquema posológico requer o uso de IUEGO-LAMIVUDINA solução oral.

Posologia recomendada para adultos e adolescentes com peso de pelo menos 50 kg:

Classe de Creatinina (mg/dL)	Primeira Dose	Dose de Manutém.	Intervalo
30 até < 50	4 mg/kg	4 mg/kg	Uma vez ao dia
15 até < 30*	4 mg/kg	2,6 mg/kg	Uma vez ao dia
3 até < 15*	4 mg/kg	1,3 mg/kg	Uma vez ao dia
< 3*	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg	Uma vez ao dia

* Nessas faixas, o esquema posológico requer o uso de IQUEGO-LAMIVUDINA solução oral.

Pacientes com insuficiência hepática

Não se faz necessário ajustar a dose em pacientes portadores de disfunção hepática moderada ou grave, exceto se for acompanhada de insuficiência renal (ver Propriedades farmacocinéticas).

Idosos

Nenhum dado específico está disponível. Entretanto é aconselhável que se tenha cuidado especial devido a várias alterações associadas a esse grupo etário, como diminuição da função renal e alteração dos parâmetros hematológicos.

O uso incorreto causa resistência do vírus e falha no tratamento.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão listadas abaixo por frequência. As frequências são definidas como:

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)
 Muito rara (< 1/10.000)

Os efeitos adversos relacionados foram relatados durante o tratamento da infecção pelo HIV com o uso de IQUEGO-LAMIVUDINA como monoterapia ou associado a outros antirretrovirais. Ainda não está esclarecido se a ocorrência das reações está diretamente relacionada à droga ou se é resultado da própria doença subjacente.

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):

Hiperlactemia; dor de cabeça; náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia; rash cutâneo; alopecia; artralgia; distúrbios musculares; fadiga, febre, mal-estar.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100):

Neutropenia, anemia, trombocitopenia; aumento transitório da concentração plasmática de enzimas hepáticas (TGP, TGO).

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000):

Acidose láctica; pancreatite, embora a relação causal com o tratamento permaneça incerta; aumento da concentração de amilase sérica; rabdomiólise.

Reações muito raras (< 1/10.000):

Aplasia de células vermelhas; parestesia. Neuropatia periférica tem sido relatada, embora a relação causal com o tratamento permaneça incerta.

Redistribuição/acúmulo de gordura corporal (ver Advertências e precauções). A incidência desse evento depende de múltiplos fatores, entre eles a combinação específica das drogas antirretrovirais.

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

10. SUPERDOSE

Existem dados limitados sobre as consequências da superdosagem em humanos. Nenhum caso fatal foi relatado, e todos os pacientes se recuperaram. Nenhum sinal ou sintoma específico foi identificado.

Caso ocorra superdosagem, o paciente deve ser monitorado e, se necessário, receber tratamento de suporte padronizado. Uma vez que a lamivudina é

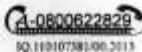
eliminada com a diálise, a hemodiálise contínua pode ser usada no tratamento da superdosagem, apesar de não ter sido estudada.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0884.0357
 Farmacêutico Responsável:
 Dr. Daniel Jesus de Paula - CRF-GO nº 3319
 ESTADO DE GOIÁS - SECRETARIA DA SAÚDE
 IQUEGO - INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S.A.
 Av. Anhanguera, 9.827 - Bairro Ipiranga
 CEP: 74.450-010 - Goiânia - Goiás
 CNPJ nº 01.541.283/0001-41 - Indústria Brasileira

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO
 USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
 SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO
 DA RECEITA.
 ATENÇÃO-O USO INCORRETO CAUSA
 RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA
 NO TRATAMENTO.**



RQ.110107381/00.2013



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/10/2013.

Cód. Documento: EME 223
 Versão do Documento: 03
 Página: 06 de 06

Tipo de Documento: **ESPECIFICAÇÃO DE MATERIAL DE EMBALAGEM - EME**

Cód. Documento: **EME 219**

Versão do Documento: **00**

Código Material: **110111958**

Página: **01 de 07**

Título do Documento: **BULA IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA 150 mg + 300mg - PROFISSIONAL DE SAÚDE**

Elaborado por:	Revisado por:	Revisado por:	Aprovado por:
Stela Mares Stival Faquim	<i>[assinatura]</i>		
Divisão Desenv. Embalagens	Divisão Desenv. Embalagens	Gerência Desenvolvimento	Gerência Garantia da Qualidade
10/12/2013	<i>[assinatura]</i>		

A - Papel		B - Impressão		C - Características dimensionais	
Tipo:	Apergaminhável (AP)	Tipo:	Off Set	Comprimento	440 mm ± 1 mm
Cor:	Branco	Cor:	Preto - Pantone Process Black	Altura	297 mm ± 1 mm
Gramatura:	56 g/m ²	Letras Utilizadas:	Times New Roman		
		Arte	Anexa		

**MODELO PARA DOBRAS
BULA ABERTA**



Condições para Recebimento:

- O fornecedor deve encaminhar uma amostra ao Desenvolvimento de Embalagens, para análise quanto a qualidade do material e dimensões, antes de confeccionar o lote referente a cada pedido. O recebimento do material está condicionado a esta prévia aprovação.
- O material deve estar dentro de embalagem plástica (Crayovac) com 70 unidades cada, dentro de caixas de papelão ondulado reforçado, em perfeito estado, isentas de rasgos, manchas, umidade, poeira e corpos estranhos;
- Sobre paletes medindo: 1,0 m comprimento x 1,20 m largura, envolvidos em filme PVC e o peso não deve ser superior a 500 kg;
- A Nota Fiscal deve conter dados coerentes com o pedido de compra e com o Laudo de Controle de Qualidade do fabricante, tais como: nome do fornecedor, lote do material, quantidade pedida e valor da Nota Fiscal;
- Presença do Laudo de Controle de Qualidade do Fabricante do material contendo os seguintes dados: nome do fornecedor, nome do fabricante, lote do fabricante, data de fabricação e data de validade do material;
- Cada volume do material deve ser identificado com os seguintes dados: nome do material, quantidade por volume, nome do fornecedor, nome do fabricante, lote do fabricante, data de fabricação, data de validade, nº da Nota Fiscal, nº laudo do fabricante.

Histórico de Revisões:

Versão 0 10/12/2013: Emissão inicial e adequação à RDC - 47/09.

IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVDUDINA

lamivudina + zidovudina

Cód. Documento: EME 219
Versão do Documento: 06
Página: 02 de 07

(PORTARIA 344/98 LISTA C4)
LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVDUDINA
lamivudina + zidovudina

APRESENTAÇÃO
IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVDUDINA é apresentado em embalagem que contém 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 14KG)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:
lamivudina 150 mg
zidovudina 300 mg

Excipientes* q.s.p. 1 comprimido

* Excipientes: amilglicolato de sódio, celulose microcristalina, povidona (PVP K30), estearato de magnésio, dióxido de silício, opadry white, etilcelulose, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVDUDINA é indicado para tratamento da infecção por HIV.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVDUDINA reduziu em 50% a quantificação sérica do RNA-HIV de 94% dos pacientes.

Referência: ERON, JJ, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. North American HIV Working Party. N Engl J Med. 333(25): 1662-1669, 1995.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismos de ação

A lamivudina e a zidovudina são análogas de nucleosídeos e potentes inibidores seletivos de HIV-1 e HIV-2.

A lamivudina tem se mostrado altamente sinérgica com a zidovudina na inibição da replicação do HIV em culturas celulares.

Os dois fármacos são metabolizados sequencialmente pelas quinases intracelulares nas respectivas formas ativas de 5'-trifosfato (TP). A lamivudina-TP e a zidovudina-TP são substratos e inibidores competitivos da transcriptase reversa do HIV. Entretanto, sua principal atividade antiviral se dá pela incorporação da forma monofosfato na cadeia do DNA viral, o que resulta na finalização da cadeia de ácido nucleico e na interrupção do ciclo de replicação viral. Os trifosfatos de lamivudina e zidovudina mostram atividade significativamente menor nas polimerases do DNA das células hospedeiras.

In vitro, a lamivudina demonstra baixa citotoxicidade em linfócitos sanguíneos periféricos, em linhas celulares estabelecidas de linfócitos e de monócitos-macrófagos e em uma variedade de células progenitoras da medula óssea *in vivo*. Portanto, a lamivudina tem, *in vivo*, alto índice terapêutico.

Efeitos farmacodinâmicos

A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma alteração de aminoácidos em M184V próxima ao sítio de ação da transcriptase reversa (TR) viral. Essa variante aparece tanto *in vitro* quanto em pacientes infectados por HIV-1 sob tratamento antirretroviral que contém lamivudina. Os mutantes M184V exibem susceptibilidade muito reduzida à lamivudina e mostram diminuição da capacidade de replicação viral *in vitro*. Estudos *in vitro* indicam que isolados de vírus resistentes à zidovudina podem se tornar sensíveis quando simultaneamente adquirem resistência à lamivudina. A relevância clínica desses achados, no entanto, ainda não está bem definida.

A resistência cruzada conferida pela TR de M184V é limitada

dentro da classe de inibidores de nucleosídeos dos agentes antirretrovirais. A zidovudina e a estavudina mantêm sua atividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina. O abacavir mantém sua atividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina que contém apenas a mutação M184V. O mutante TR M184V apresenta redução < 4 vezes na susceptibilidade à didanosina e à zalcitabina. A relevância clínica desses achados é desconhecida.

A resistência aos análogos da timidina (entre eles a zidovudina) está bem caracterizada e é conferida pelo acúmulo gradual de até seis mutações específicas da transcriptase reversa do HIV nos códons 41, 67, 70, 210, 215 e 219. Os vírus adquirem resistência fenotípica aos análogos da timidina através da combinação de mutações dos códons 41 e 215 ou pelo acúmulo de pelo menos quatro das seis mutações. Essas mutações de análogos da timidina por si só não causam alto nível de resistência cruzada a nenhum dos outros nucleosídeos, permitindo o uso posterior de qualquer dos demais inibidores da transcriptase reversa aprovados.

Dois padrões de mutação de resistência a múltiplos fármacos, o primeiro caracterizado por mutações da transcriptase reversa do HIV nos códons 62, 75, 77, 116 e 151 e o segundo, que envolve tipicamente uma mutação T69S e uma inserção de pares de seis bases na mesma posição, resultam em resistência fenotípica ao AZT, bem como aos outros inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos. Qualquer um desses dois padrões de mutação de resistência a múltiplos nucleosídeos limita gravemente futuras opções terapêuticas.

Em estudos clínicos, a combinação da zidovudina com a lamivudina tem demonstrado redução da carga viral do HIV-1 e aumento da contagem de células CD4. Dados clínicos indicam que a combinação da lamivudina com a zidovudina, isoladamente ou em combinação com regimes terapêuticos que contém zidovudina, resulta em redução significativa do risco de progressão da doença e de mortalidade. Separadamente, a terapia com lamivudina e zidovudina tem produzido isolados clínicos de HIV que demonstram sensibilidade reduzida *in vitro* ao análogo de nucleosídeo ao qual foram expostos. Além disso, há evidências clínicas, *in vivo*, de que a lamivudina, associada a zidovudina, retarda o aparecimento de resistência a zidovudina em indivíduos que não receberam terapia antirretroviral prévia.

Os testes de susceptibilidade *in vitro* não foram padronizados, e os resultados podem variar de acordo com fatores metodológicos. A relação entre a susceptibilidade *in vitro* do HIV à lamivudina e/ou à zidovudina e a resposta clínica ao tratamento continuam sendo investigadas.

A lamivudina e a zidovudina têm sido amplamente usadas como componentes do tratamento antirretroviral combinado com outros agentes antirretrovirais da mesma classe (inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos) ou de classes diferentes (inibidores da protease e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos).

Múltiplos esquemas de tratamento antirretroviral que contém lamivudina demonstraram ser eficazes em pacientes não submetidos a tratamento antirretroviral anterior, bem como naqueles que apresentam vírus que contém as mutações M184V.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A lamivudina e a zidovudina são bem absorvidas pelo trato gastrointestinal. Nos adultos, a biodisponibilidade após administração oral da lamivudina é de aproximadamente 80% a 85% e a da zidovudina é de cerca de 60% a 70%. Um estudo sobre bioequivalência comparou IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVDUDINA, lamivudina em comprimidos de 150 mg e zidovudina em comprimidos de 300 mg em administração conjunta. Também se estudou o efeito dos alimentos sobre a velocidade e a extensão da absorção. IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVDUDINA mostrou-se bioequivalente a lamivudina 150 mg e a zidovudina 300 mg em administração de comprimidos separados a indivíduos em jejum. Após a administração de IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVDUDINA, os valores de C_{max} da lamivudina e da zidovudina (intervalo de confiança de 95%) são de 1,5 (1,3-1,8) µg/mL e de 1,8 (1,5-2,2) µg/mL, respectivamente. Os valores médios de T_{max} são de 0,75 (0,50-2,00) horas e de 0,50 (0,25-2,00) horas respectivamente. Há similaridade na extensão da absorção

(AUC) das duas drogas, assim como na meia-vida estimada após o uso de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA**, entre a administração feita com alimentos e a feita em jejum, apesar de a velocidade de absorção (C_{max} e T_{max}) estar reduzida quando as drogas são ingeridas em jejum. Com base nesses dados, concluiu-se que **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** pode ser administrado com ou sem alimentos. Não se espera que a administração dos comprimidos macerados, misturados com líquidos ou com uma pequena porção de comida pastosa tenha impacto na característica farmacêutica de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA**; portanto, tampouco se espera alteração do efeito clínico. Essa conclusão se baseia nas características físico-químicas e farmacocinéticas do ingrediente ativo e no comportamento da dissolução *in vitro* dos comprimidos de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** em água, assumindo-se que o paciente macere e transfira 100% do comprimido (ou a metade do comprimido) e o degluta imediatamente.

Distribuição

Estudos feitos com lamivudina e zidovudina em administração intravenosa mostraram que os volumes aparentes médios de distribuição foram de 1,3 e 1,6 L/kg respectivamente. A lamivudina apresenta farmacocinética linear na faixa de dose terapêutica e demonstra limitada ligação à principal proteína plasmática, a albumina (<36% da albumina sérica *in vitro*). A ligação da zidovudina às proteínas plasmáticas é de 34% a 38%. Portanto, não se esperam interações medicamentosas por deslocamento do sítio de ligação com **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA**. Os dados demonstram que a lamivudina e a zidovudina penetram no sistema nervoso central (SNC) e alcançam o fluido cerebrospinal (CSF). A razão média das concentrações líquóricas/séricas 2 a 4 horas após a administração oral da lamivudina foi de 0,12; a da zidovudina, de 0,5. A verdadeira extensão da penetração da lamivudina no SNC e sua relação com a eficácia clínica são desconhecidas.

Metabolismo

O metabolismo da lamivudina é uma via de eliminação de menor importância. Esse fármaco é predominantemente eliminado por excreção renal como droga inalterada. A probabilidade de interações medicamentosas metabólicas com a lamivudina é pequena em razão de seu baixo grau de metabolização hepática (5% a 10%) e de sua reduzida ligação plasmática.

O 5'-glicuronídeo da zidovudina constitui-se no principal metabólito existente no plasma e na urina, é responsável por aproximadamente 50% a 80% da dose administrada, e sua eliminação se dá por via renal. A 3'-amino-3'-deoxitimidina (AMT) tem sido identificada como metabólito da zidovudina após administração intravenosa.

Eliminação

A meia-vida de eliminação observada da lamivudina varia de 5 a 7 horas. O *clearance* sistêmico médio é de aproximadamente 0,32 L/h/kg, com *clearance* predominantemente renal (>70%) através do sistema de transporte catiônico orgânico.

Em estudos sobre a zidovudina em administração intravenosa, a meia-vida plasmática terminal média foi de 1,1 horas e o *clearance* sistêmico médio de 1,6 L/h/kg. O *clearance* renal da zidovudina é estimado em 0,34 L/h/kg, o que indica filtração glomerular e secreção tubular ativa pelos rins.

Pacientes com insuficiência renal

Estudos com pacientes que apresentam comprometimento renal demonstraram que a eliminação da lamivudina é afetada por essa disfunção devido ao decréscimo do *clearance* renal. Uma redução de dose é necessária para os pacientes que apresentam *clearance* de creatinina menor que 50 mL/min. A concentração da zidovudina também parece aumentada nos pacientes com insuficiência renal avançada.

Pacientes com insuficiência hepática

Os dados limitados sobre pacientes com cirrose sugerem que pode ocorrer acúmulo da zidovudina com a diminuição da glicuronidação. Em casos de insuficiência hepática grave, talvez seja necessário um ajuste de dose da zidovudina.

Idosos

Não há dados farmacocinéticos disponíveis sobre pacientes com mais de 65 anos de idade.

Crianças

Nas crianças com idade superior a 5 ou 6 meses, o perfil farmacocinético da zidovudina é semelhante ao observado em adultos. A droga é bem absorvida no intestino, e em todos os regimes posológicos estudados, em adultos e crianças, a biodisponibilidade foi de 60% a 74%, com média de 65%. Os níveis de C_{max} foram de 4,45 μ M (1,19 μ g/mL) após uma dose de 120 mg de zidovudina (em solução) por m² da área de superfície corporal e de 7,7 μ M (2,06 μ g/mL) com 180

mg/m² da área de superfície corporal. Doses de 180 mg/m² (quatro vezes por dia) administradas em crianças originaram exposição sistêmica semelhante (AUC de 24 horas de 40,0 h μ M ou 10,7 h μ g/mL) à observada com doses de 200 mg (seis vezes por dia) administradas em adultos (40,7 h μ M ou 10,9 h μ g/mL).

Avaliou-se, em seis crianças de 2 a 13 anos de idade portadoras do HIV, a farmacocinética plasmática da zidovudina enquanto os pacientes recebiam 120 mg/m² desse fármaco (três vezes por dia), novamente avaliada após a troca de dosagem para 180 mg/m² (duas vezes por dia). A exposição sistêmica (AUC diária e C_{max}) no plasma com o regime de duas vezes por dia foi equivalente à obtida com a mesma dose diária total dividida em três partes.

De modo geral, a farmacocinética da lamivudina nos pacientes pediátricos é semelhante à dos adultos. No entanto, a biodisponibilidade absoluta (de aproximadamente 55% a 65%) se reduziu nos pacientes com menos de 12 anos. Além disso, os valores da depuração sistêmica foram superiores nos pacientes pediátricos mais novos e diminuíram com a idade, aproximando-se dos valores dos adultos por volta dos 12 anos. Devido a essas diferenças, a dose recomendada de lamivudina para crianças (com idade superior a 3 meses e peso inferior a 30 kg) é de 4 mg/kg duas vezes por dia. Essa dose deve atingir AUC₀₋₁₂ média da ordem de 3.800 a 5.300 ng.h/mL. Dados recentes indicam que a exposição em crianças com menos de 6 anos pode reduzir-se cerca de 30% em comparação às outras faixas etárias. Dados adicionais relativos a esse assunto são aguardados. Até o momento os dados disponíveis não sugerem que a lamivudina seja menos eficaz para essa faixa etária.

Gravidez

A farmacocinética da lamivudina e da zidovudina em gestantes foi semelhante a não-gestantes. Devido a passagem da lamivudina pela placenta, em humanos, a concentração sérica de lamivudina em recém-nascidos foi semelhante à concentração sérica da mãe e do cordão umbilical na ocasião do parto. A zidovudina foi medida no plasma e gerou resultados similares aos observados com a lamivudina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA comprimidos é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade previamente demonstrada à lamivudina, à zidovudina ou a qualquer outro componente da fórmula.

A zidovudina é contraindicada para pacientes com baixa contagem de neutrófilos (<750 células/mm³) ou baixos níveis de hemoglobina (<7,5 g/dL ou 4,65 mmol/L); portanto, **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** é contraindicado para esses pacientes (ver o item Advertências e Precauções).

IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA comprimidos é também contraindicado para crianças com peso inferior a 14 kg. Esse grupo de pacientes deve tomar a lamivudina e a zidovudina como formulações separadas de acordo com as indicações do médico.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com peso inferior a 14 kg.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com baixa contagem de neutrófilos (0,75 x 10⁹/L) ou baixos níveis de hemoglobina (<7,5 g/dL ou 4,65 mmol/L).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

As precauções e advertências sobre o uso de lamivudina e zidovudina são apresentadas nesta seção. Não existe nenhuma precaução nem advertência adicional relativa à combinação dos dois medicamentos em **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA**. Recomenda-se administrar preparações isoladas de lamivudina e zidovudina nos casos em que são necessários ajustes de doses. Nessas circunstâncias, o médico deve usar como referência a prescrição individual desses medicamentos. Os pacientes devem ser alertados sobre o perigo da automedicação (ver o item Interações Medicamentosas). É também necessário avisar os pacientes de que o uso de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** não reduz o risco de transmissão do HIV através da relação sexual ou do sangue e seus derivados. Portanto, deve-se continuar a tomar as precauções apropriadas.

IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA, assim como outras terapias antirretrovirais, não representa a cura da infecção pelo HIV; portanto, os pacientes podem ainda apresentar os sintomas associados a essa condição, entre eles o aparecimento de infecções oportunistas. Assim, os pacientes devem continuar sob a observação clínica de

Cód. Documento: EME 219
Versão do Documento: 00
Página: 03 de 97

médicos experientes no tratamento da infecção pelo HIV.
Efeitos colaterais hematológicos
Pode-se esperar a ocorrência de anemia, neutropenia e leucopenia (geralmente secundária à neutropenia) nos pacientes que usam zidovudina. Tais efeitos ocorreram com maior frequência com doses mais altas de zidovudina (de 1.200 a 1.500 mg/dia) em pacientes com doença avançada causada por HIV e em indivíduos com baixa reserva medular óssea antes do tratamento. Portanto, deve-se monitorar cuidadosamente os parâmetros hematológicos dos pacientes sob tratamento com **IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** (ver o item Contraindicações).

Esses efeitos hematológicos, de modo geral, são observados de quatro a seis semanas após o início do tratamento. Para pacientes com doença sintomática avançada causada por HIV, comumente se recomenda, nos primeiros três meses de tratamento, a realização de exames laboratoriais pelo menos a cada duas semanas e, a partir daí, no mínimo mensalmente. Nos indivíduos com infecção por HIV em fase inicial, os efeitos colaterais hematológicos são infrequentes. Dependendo da condição geral do paciente, os exames laboratoriais podem ser realizados com menor frequência, a cada três meses, por exemplo. Além disso, talvez sejam necessários ajustes das doses de zidovudina caso ocorra mielossupressão ou anemia grave durante o tratamento com **IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** em pacientes com comprometimento preexistente da medula óssea (como hemoglobina <9 g/dL ou contagem de neutrófilos $1,0 \times 10^9/L$). Como não é possível o ajuste das doses de **IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA**, devem-se usar preparações isoladas de zidovudina e de lamivudina (ver o item Contraindicações).

Pancreatite

Foram raros os casos de pancreatite em pacientes tratados com lamivudina e zidovudina. Não está claro se tais casos decorreram do uso desses medicamentos ou de doença subjacente por ação do HIV. Entretanto, é preciso considerar a pancreatite toda vez que o paciente desenvolver dor abdominal, náuseas e vômitos ou apresentar marcadores bioquímicos elevados. O tratamento com **IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** deve ser interrompido até a exclusão do diagnóstico de pancreatite.

Acidose láctica/hepatomegalia grave com esteatose

Houve relatos de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose (inclusive com casos fatais) no tratamento da infecção pelo HIV devido ao uso de análogos de nucleosídeos, isoladamente ou em combinação, entre eles a lamivudina e a zidovudina. A maioria ocorreu em mulheres. Os sinais clínicos indicativos de desenvolvimento de acidose láctica são fraqueza generalizada, anorexia e perda repentina de peso sem causa aparente, além de sintomas gastrointestinais e respiratórios (dispneia e taquipneia). Deve-se ter muito cuidado ao administrar **IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** a qualquer paciente, particularmente aqueles que apresentam fatores conhecidos de risco de doenças hepáticas. O tratamento com **IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** deve ser suspenso se o paciente apresentar sintomas clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou de hepatotoxicidade (que incluem hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevações significativas das transaminases).

Redistribuição de gordura

Observaram-se, separadamente ou em conjunto, casos de redistribuição e de acúmulo de gordura corporal – que abrangem obesidade central, alargamento dorsocervical (pescocço de Giba), emagrecimento periférico, emagrecimento da face, aumento das mamas e níveis elevados de lipídeos séricos e de glicose sanguínea – em alguns pacientes sob terapia combinada com antirretrovirais (ver o item Reações Adversas).

Embora os fármacos pertencentes à classe dos inibidores da protease e à dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) tenham sido associados a um ou mais desses eventos adversos específicos ligados a uma síndrome comumente chamada de lipodistrofia, dados indicam a existência de diferenças de risco relativas a cada fármaco, individualmente, das duas classes terapêuticas. Além disso, a síndrome lipodistrofia tem etiologia multifatorial: o estágio da infecção por HIV, a idade avançada e a duração do tratamento antirretroviral, por exemplo, desempenham funções importantes, possivelmente sinérgicas. As consequências no longo prazo ainda são desconhecidas.

Os exames clínicos devem incluir avaliações de sinais físicos de redistribuição de gordura. É preciso considerar a quantificação de lipídeos séricos e de glicose sanguínea, tratando-se os distúrbios lipídicos de forma clínica apropriada.

Síndrome de reconstituição imune

Podem surgir, nos pacientes infectados por HIV com deficiência imune grave na ocasião do início do tratamento antirretroviral (TAR), reações inflamatórias a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais, causando problemas médicos sérios ou o agravamento dos sintomas. Essas reações foram tipicamente observadas nas primeiras semanas (ou meses) após o início do TAR. Exemplos relevantes disso são retinite por citomegalovírus, infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Quaisquer sintomas inflamatórios precisam ser avaliados imediatamente, iniciando-se tratamento quando necessário. Distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barre) também foram relatados por ocorrerem na reconstituição imune. Contudo, o tempo de início é variável, e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento e, algumas vezes, podem ter uma apresentação atípica.

Pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B

Estudos clínicos e o uso comercial da lamivudina mostram que alguns pacientes com hepatite crônica pelo vírus B (VHB) podem desenvolver evidência clínica ou laboratorial de hepatite recorrente quando da interrupção do uso desse fármaco. Isso pode trazer consequências ainda mais graves para aqueles que apresentam doença hepática descompensada. Se houver interrupção do uso de **IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** nos casos de pacientes coinfectados pelo VHB, deve-se levar em consideração a monitoração periódica dos testes de função hepática e dos marcadores da replicação do VHB.

Pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite C

Relatou-se a exacerbção da anemia pelo uso da ribavirina quando a zidovudina faz parte do regime de tratamento do HIV, embora o mecanismo exato ainda não tenha sido esclarecido. Dessa forma, não se aconselha a coadministração de ribavirina e zidovudina, devendo-se considerar a substituição da zidovudina em um regime de combinação com TAR caso este já esteja estabelecido. Isso é particularmente importante no caso de pacientes com histórico de anemia induzida pela zidovudina.

Atenção: o uso incorreto causa resistência do HIV e falha no tratamento.

Carcinogênese e mutagênese

Em estudos de longo prazo sobre carcinogenicidade oral em ratos e camundongos, a lamivudina não mostrou nenhum potencial carcinogênico.

Em estudos de longo prazo sobre carcinogenicidade oral em ratos e camundongos que receberam zidovudina, observou-se o surgimento tardio de tumores epiteliais vaginais. Não se detectou nenhum outro tumor relacionado ao uso da zidovudina em nenhum dos sexos e em nenhuma das espécies. Um estudo subsequente sobre carcinogenicidade intravaginal confirmou a hipótese de que os tumores vaginais resultaram da exposição local prolongada do epitélio vaginal das fêmeas roedoras a elevadas concentrações de zidovudina não metabolizada na urina. O valor preditivo para os seres humanos dos estudos sobre carcinogenicidade feitos com roedores é incerto. Assim, o significado clínico desses achados é pouco claro.

Além disso, realizaram-se dois estudos sobre carcinogenicidade transplacentária em camundongos. Em um deles, feito pelo National Cancer Institute dos Estados Unidos, a zidovudina foi administrada, nas doses máximas toleradas, as fêmeas de camundongo prenhes entre os dias 12 e 18 da gestação. Um ano após o parto, houve aumento da incidência de tumores de pulmão, fígado e trato reprodutivo da prole exposta ao maior nível de dose (420 mg/kg/peso corporal no final da gestação).

No segundo estudo, os camundongos receberam zidovudina em doses de até 40 mg/kg por 24 meses, e a exposição teve início antes do nascimento, no décimo dia de gestação. Os achados relacionados ao tratamento se limitaram a tumores epiteliais vaginais de surgimento tardio, que mostraram incidência e momento de início similares aos do estudo padrão sobre carcinogenicidade oral. Assim, o segundo estudo não forneceu evidências de que a zidovudina agiria como carcinógeno transplacentário.

Concluiu-se que os dados sobre carcinogenicidade transplacentária do primeiro estudo indicam risco hipotético, enquanto a redução do risco de transfecção materna do HIV para o feto não infectado devido ao uso da zidovudina na gravidez é bem comprovada.

A lamivudina e a zidovudina não são mutagênicas em testes bacterianos, mas, como muitos análogos de nucleosídeos, mostram atividade *in vivo* em testes com mamíferos, como no de linfoma em camundongos. A lamivudina não

demonstrou nenhuma atividade genotóxica em estudos *in vivo* com doses que produziram concentrações plasmáticas até 40 ou 50 vezes superiores às concentrações plasmáticas clínicas. Como a atividade mutagênica da lamivudina *in vitro* não pôde ser confirmada em testes *in vivo*, concluiu-se que seu uso não representa risco de genotoxicidade para pacientes submetidos a tratamento.

A zidovudina mostrou efeitos clastogênicos, com doses repetidas, em um teste oral feito com micronúcleos de camundongos. Observou-se que os linfócitos do sangue periférico de pacientes com AIDS que receberam tratamento com zidovudina continham maior número de quebras cromossômicas. Um estudo piloto demonstrou que a zidovudina se incorpora ao DNA nuclear dos leucócitos de adultos, inclusive de mulheres grávidas que receberam esse fármaco no tratamento da infecção pelo HIV-1 ou na prevenção da transmissão viral de mãe para filho. A zidovudina também se incorporou ao DNA dos leucócitos do sangue do cordão umbilical de bebês cujas mães foram tratadas com esse fármaco. As implicações clínicas desses achados são desconhecidas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas - Até o momento não há estudos sobre o efeito da lamivudina ou da zidovudina na capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas. Além disso, não é possível prever efeitos negativos sobre essas atividades com base na farmacologia das substâncias ativas. No entanto, o estado clínico do paciente e o perfil dos efeitos adversos da lamivudina e da zidovudina devem ser considerados na análise da capacidade do paciente de dirigir veículos e de operar máquinas.

Gravidez e lactação

A segurança do uso da lamivudina na gestação de seres humanos ainda não foi estabelecida. Já a administração da zidovudina a mulheres grávidas, além do tratamento subsequente do recém-nascido, tem demonstrado redução da taxa de transmissão do HIV da mãe para o feto. Entretanto, não existe nenhum dado semelhante sobre a lamivudina. Tanto esta quanto a zidovudina têm a capacidade de atravessar a barreira placentária. Embora estudos sobre reprodução animal não sejam preditivos da resposta humana, a administração de IQUEGO-

LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA não é recomendável nos primeiros três meses de gravidez, a menos que o benefício para a mãe supere o possível risco para o feto. Com base nos achados de carcinogenicidade e mutagenicidade da zidovudina em estudos com animais, não se pode excluir o risco de carcinogenicidade para os seres humanos. A importância desses achados para bebês infectados e não infectados expostos à zidovudina é desconhecida. Contudo, as mulheres grávidas que fazem uso de IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA devem ser informadas a respeito deles.

Observaram-se, em bebês e crianças expostos a ITRN durante a gestação ou no parto, pequenos aumentos temporários dos níveis sanguíneos de lactato sérico, que podem ser causados por disfunção mitocondrial. A relevância clínica desses aumentos é desconhecida. Além disso, houve relatos muito raros de retardo do desenvolvimento, crises convulsivas e outros distúrbios neurológicos. Entretanto, não se pode estabelecer relação causal entre esses eventos e a exposição a ITRN na gravidez ou no parto. Esses achados não afetam as atuais recomendações de uso da terapia antirretroviral em mulheres grávidas como prevenção da transmissão vertical do HIV.

Alguns especialistas recomendam que as mulheres infectadas pelo HIV não amamentem seus filhos para evitar a transmissão do vírus. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, devem ser seguidos os guias locais para amamentação e tratamento. Em um estudo, após administração oral repetida de lamivudina 150 mg duas vezes ao dia (em combinação a 300 mg de zidovudina duas vezes ao dia) ou 300 mg de lamivudina duas vezes ao dia, esta foi eliminada no leite materno humano (0,5 a 8,2 microgramas/mL) em concentrações semelhantes às encontradas no soro. Enquanto, após administração de dose única de 200 mg de zidovudina em mulheres infectadas por HIV, a concentração média de zidovudina foi semelhante às encontradas no leite materno e soro. Em outros estudos, após administração oral repetida de 150 mg de lamivudina (em combinação a 300 mg de zidovudina ou em uma associação em dose fixa) e 300 mg de zidovudina duas vezes ao dia (como agente único ou em uma associação em dose fixa), a proporção soro: leite materno variou entre 0,4 e 3,2 para zidovudina, e 0,6 e 3,3 para lamivudina. A concentração média de lamivudina no soro

infantil variou entre 18 e 28 ng/mL e não foi detectável em um dos estudos (ensaio de sensibilidade 7 ng/mL). Em outro estudo, a concentração média de zidovudina no soro infantil foi de 24 ng/mL. Não foram avaliados os níveis intracelulares de trifosfato de lamivudina e trifosfato de zidovudina (metabólitos ativos da lamivudina e zidovudina, respectivamente) em crianças pós-amamentação. Portanto, a relevância clínica da concentração sérica dos compostos mesurados nas mães é desconhecida.

Fertilidade

Não existem dados que indiquem que a lamivudina e a zidovudina afetam a fertilidade das mulheres. Nos homens, a zidovudina não demonstrou afetar a contagem, a morfologia nem a motilidade dos espermatozoides.

Categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica ou cirurgião-dentista.

Pacientes idosos

Não há nenhum dado específico disponível sobre esses pacientes. Entretanto, recomendam-se cuidados especiais para essa faixa etária em virtude das alterações relacionadas à idade, como diminuição da função renal e mudanças dos parâmetros hematológicos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Considerando-se que IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA contém lamivudina e zidovudina, qualquer interação identificada desses agentes, individualmente, pode ocorrer com seu uso. As interações listadas abaixo não devem ser consideradas excessivas, e sim representativas das classes de drogas com relação às quais são necessários alguns cuidados.

Interações relevantes com a lamivudina:

A probabilidade de interações metabólicas com a lamivudina é baixa não apenas por seu limitado metabolismo e sua ligação à proteína plasmática como também por ser eliminada principalmente pelos rins de forma inalterada. A lamivudina é predominantemente eliminada por secreção catiônica orgânica ativa. Deve-se considerar a possibilidade de interações com outros medicamentos administrados em concomitância, particularmente quando o principal meio de eliminação for a secreção renal ativa via sistema de transporte catiônico orgânico, como ocorre com a trimetoprima. Outras substâncias ativas (como a ranitidina e a cimetidina) são eliminadas apenas parcialmente por esse mecanismo e não parecem interagir com a lamivudina. É improvável que as substâncias ativas, excretadas predominantemente pela via aniónica orgânica ativa ou por filtração glomerular produzam interações clínicas significativas com a lamivudina.

trimetoprima: a administração de trimetoprima/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) causa aumento de 40% da exposição à lamivudina por causa do componente trimetoprima. Entretanto, a menos que o paciente tenha comprometimento renal, não é necessário nenhum ajuste de dose da lamivudina (ver o item Posologia e Modo de Usar). Esse fármaco não tem efeito sobre a farmacocinética da trimetoprima nem do sulfametoxazol. Não se estudou o efeito da coadministração da lamivudina com doses maiores de trimetoprima/sulfametoxazol, usados no tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) e da toxoplasmose.

zalcitabina: a lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da zalcitabina quando os dois produtos são usados concomitantemente. Portanto, não é recomendável usar IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA em combinação com zalcitabina.

entricitabina: a lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da entricitabina quando os dois produtos são administrados concomitantemente. Além disso, o mecanismo de resistência viral tanto para a lamivudina quanto para entricitabina é mediado através de mutação no mesmo gene da transcriptase reversa viral (M184V) e, consequentemente, a eficácia terapêutica desta combinação pode ser limitada. Assim, não é recomendado o uso de IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA em combinação com entricitabina.

Interações relevantes com a zidovudina:

A zidovudina é principalmente eliminada por conjugação hepática com um metabólito glicuronidado inativo. As substâncias ativas eliminadas principalmente por esse metabolismo, em especial por glicuronidação, costumam ter

potencial para inibir o metabolismo da zidovudina.

atovaquona: a zidovudina não parece afetar a farmacocinética da atovaquona. Entretanto, dados sobre farmacocinética mostraram que a atovaquona parece reduzir a taxa de metabolismo da zidovudina ao seu metabólito glicuronídeo (em jejum a AUC da zidovudina aumentou 33% e a $C_{50\%}$ do glicuronídeo reduziu-se 19%). Observou-se, com doses diárias de 500 ou 600 mg de zidovudina, que seria improvável um curso de tratamento de três semanas concomitante com o uso da atovaquona para que a PCP aguda resultasse no aumento da incidência de reações adversas atribuídas às concentrações plasmáticas maiores da zidovudina. Deve-se ter a cautela de monitorar pacientes sob tratamento prolongado com atovaquona.

claritromicina: os comprimidos de claritromicina reduzem a absorção da zidovudina. Isso pode ser evitado administrando-se os medicamentos com pelo menos 2 horas de intervalo.

lamivudina: a coadministração da zidovudina e da lamivudina resulta no aumento de 13% da exposição à zidovudina e de 28% dos níveis plasmáticos máximos. No entanto, a exposição global (AUC) não se altera significativamente. Esse aumento não é considerado significativo para a segurança do paciente; portanto, não é necessário nenhum ajuste de dose. A zidovudina não tem efeito sobre a farmacocinética da lamivudina.

fenitoína: os níveis plasmáticos da fenitoína se revelaram baixos em alguns pacientes sob tratamento com a zidovudina. No caso de um paciente, porém, esse nível foi elevado. Tais observações sugerem que as concentrações da fenitoína devem ser cuidadosamente monitoradas nos indivíduos que recebem IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA e fenitoína.

probenecida: dados limitados sugerem que a probenecida aumenta a meia-vida e a AUC de concentração plasmática da zidovudina pela diminuição da glicuronidação. A excreção renal do glicuronídeo (e possivelmente da própria zidovudina) se reduz na presença da probenecida.

rifampicina: dados limitados sugerem que a coadministração da zidovudina e da rifampicina diminui a AUC da zidovudina em 48% ± 34%. Contudo, o significado clínico desse achado é desconhecido.

estavudina: a zidovudina pode inibir a fosforilação intracelular da estavudina quando as duas drogas são usadas concomitantemente. A estavudina, portanto, não deve ser utilizada em combinação com IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA.

Diversas: outras drogas, que abrangem (mas não se limitam) aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, cetoprofeno, naproxeno, oxazepam, lorazepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, podem alterar o metabolismo da zidovudina porque inibem de forma competitiva a glicuronidação ou inibem diretamente o metabolismo microsossômico hepático. Devem-se tomar cuidados especiais em relação à possibilidade de haver interações medicamentosas com IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA antes de utilizar tais drogas, particularmente em tratamentos crônicos.

O tratamento concomitante, em especial o agudo, com drogas potencialmente nefrotóxicas ou mielossupressoras (como pentamida sistêmica, dapsona, pirimetamina, trimetoprima/sulfametoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferona, vincristina, vimblastina e doxorubicina) também pode aumentar o risco de reações adversas à zidovudina. Caso seja necessário o tratamento concomitante de IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA com qualquer dessas drogas, deve-se tomar cuidados extras na monitoração da função renal e dos parâmetros hematológicos. Se for preciso, deve-se reduzir a dose de um ou mais medicamentos.

Como alguns dos pacientes tratados com IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA talvez continuem a apresentar infecções oportunistas, deve-se considerar o uso concomitante de terapia antimicrobiana profilática. Essa profilaxia pode incluir trimetoprima/sulfametoxazol, pentamida aerolisada, pirimetamina e aciclovir. Alguns dados limitados obtidos de estudos clínicos não indicam aumento significativo do risco de reações adversas à zidovudina devido ao uso desses medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento
Mantenha este medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (abaixo de 30°C).

Número de lote e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com prazo de validade vencido.
Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/características organolépticas
Comprimido revestido em formato circular cor branca ao marfim.

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
IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA pode ser administrado com ou sem alimentos.
Para garantir a administração da dose completa, deve-se deglutir o comprimido preferencialmente sem amassá-lo. Se tiver dificuldade de engolir os comprimidos, o paciente pode macerá-los e misturá-los com líquidos ou uma pequena porção de comida semissólida (pastosa), ingerindo-os imediatamente (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas).

Posologia
O tratamento com IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA deve ser iniciado e monitorado por um médico com experiência na terapia da infecção por HIV.

Adultos e adolescentes com pelo menos 30 kg
A dose recomendada de IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA é de um comprimido duas vezes ao dia.

Crianças com 21 a 30 kg
A dose recomendada de IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA é a metade de um comprimido pela manhã e um comprimido inteiro no final da tarde.

Crianças com 14 a 21 kg
A dose recomendada de IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA é a metade de um comprimido duas vezes ao dia.

Crianças com menos de 14 kg
Para crianças com peso inferior a 14 kg, a lamivudina e a zidovudina devem ser administradas como formulações separadas de acordo com as indicações do médico. Se houver indicação clínica de redução da dose de IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA ou se um dos componentes do produto (lamivudina ou zidovudina) necessitar de redução ou interrupção, recomendam-se preparações isoladas de lamivudina e de zidovudina em cápsulas e/ou solução oral.

Disfunção renal
São necessários ajustes de dose da lamivudina para pacientes com clearance de creatinina <50 mL/min (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas). Portanto, recomenda-se a administração de preparações isoladas de lamivudina e zidovudina para esses pacientes.

Disfunção hepática
Podem ser necessários ajustes de dose da zidovudina para pacientes com comprometimento hepático (ver, em Características Farmacológicas, o item Propriedades Farmacocinéticas). Portanto, recomenda-se a administração de preparações isoladas de lamivudina e zidovudina para pacientes com disfunção hepática grave.

Ajustes de dose para pacientes com reações adversas hematológicas
Podem ser necessários ajustes de dose da zidovudina se o nível de hemoglobina cair a menos de 9 g/dL (5,59 mmol/L) ou se a contagem de neutrófilos ficar abaixo de $1,0 \times 10^9/L$ (ver os itens Contraindicações e Advertências e Precauções). Considerando-se que não é possível ajustar as doses de IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA, devem-se administrar preparações isoladas de zidovudina e lamivudina.

Pacientes idosos
Não há nenhum dado específico disponível. Entretanto, recomendam-se cuidados especiais para essa faixa etária em razão das alterações relacionadas à idade, como diminuição da função renal e mudanças dos parâmetros hematológicos.

Profilaxia pós-exposição
Diretrizes reconhecidas internacionalmente recomendam que, após exposição acidental a sangue infectado por HIV

Cat. Documento: EME 219
Versão do Documento: 00
Página: 04 de 07

(perfuração por agulha, por exemplo), deve-se administrar imediatamente (em 1 ou 2 horas) uma combinação de zidovudina e lamivudina. Em casos de maior risco de infecção, deve-se acrescentar a esse tratamento um inibidor da protease. Recomenda-se que a profilaxia antirretroviral continue por quatro semanas. Não se realizou nenhum estudo clínico sobre profilaxia pós-exposição não acidental, e são limitados os dados que possam corroborar essa conduta. Apesar da pronta instituição de tratamento com agentes antirretrovirais, pode ocorrer soroc conversão.
Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Houve relatos de eventos adversos durante tratamento de doença causada por HIV com lamivudina e zidovudina (separadamente ou em combinação). Não está claro se muitos desses eventos se relacionam à lamivudina, à zidovudina ou à grande quantidade de fármacos utilizados no controle da infecção por HIV ou ainda se são decorrentes do processo patológico subjacente. Como **IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** contém zidovudina e lamivudina, pode-se esperar as reações adversas listadas abaixo, de diferentes tipos e níveis de gravidade, associadas a cada composto. Não existe evidência de toxicidade adicional após a administração concomitante dos dois fármacos. As reações adversas estão classificadas de acordo com a frequência, segundo a qual uma reação pode ser: 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).

lamivudina

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

- hiperlactatemia, cefaleia
- náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia
- rash, alopecia
- artralgia, distúrbios musculares
- fadiga, mal-estar generalizado, febre

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

- neutropenia
- anemia
- trombocitopenia
- aumentos transitórios das enzimas hepáticas (AST, ALT)

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000)

- acidose láctica (ver o item Advertências e Precauções). Colocar o mesmo texto das outras ou deixar todas assim
- redistribuição da gordura corporal (ver o item Advertências e Precauções); a incidência desse evento depende de múltiplos fatores, entre eles a combinação particular das drogas antirretrovirais
- pancreatite (embora a relação causal com o tratamento seja incerta) e aumento da amilase sérica
- rabdomiólise

Reações muito raras (<1/10.000)

- aplasia das células vermelhas
- parestesia
- neuropatia periférica (houve relatos, mas a relação causal com o tratamento é incerta)

zidovudina

Reações muito comuns (>1/10): cefaleia, náusea

Reações comuns (>1/100 e <1/10)

- anemia (que pode requerer transfusão), neutropenia e leucopenia, que podem ocorrer mais frequentemente quando se usam altas dosagens (1.200-1.500 mg/dia) administradas a pacientes com infecção avançada por HIV (especialmente se há baixa reserva de medula óssea antes do tratamento) e, particularmente, a pacientes com contagem de células CD4 abaixo de 100 células/mm³; talvez seja necessária a redução da dose ou a interrupção do tratamento (ver o item Advertências e Precauções). A incidência de neutropenia também aumentou entre os pacientes cujas contagens de neutrófilos (além dos níveis de hemoglobina e de vitamina B12 sérica) se mostraram reduzidas no início do tratamento com a zidovudina
- vertigem
- vômito, dor abdominal e diarreia
- aumento dos níveis de enzimas hepáticas e de bilirrubina
- mialgia
- indisposição

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100)

- trombocitopenia e pancitopenia com hipoplasia medular
- dispneia
- flatulência

- rash cutâneo e prurido
- miopatia
- febre, dor generalizada e astenia

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000)

- aplasia isolada de células vermelhas
- acidose láctica (ver o item Advertências e Precauções), anorexia
- redistribuição/acúmulo de gordura corporal (ver o item Advertências e Precauções); a incidência desse evento depende de múltiplos fatores, entre eles a combinação particular das drogas antirretrovirais
- ansiedade e depressão
- insônia, parestesia, sonolência, perda da acuidade mental, convulsões
- cardiomiopatia
- tosse
- pigmentação da mucosa oral, alteração do paladar e dispepsia; pancreatite
- distúrbios hepáticos (como hepatomegalia grave com esteatose)
- pigmentação da pele e das unhas, urticária e sudorese
- frequência urinária
- ginecomastia
- calafrios, dor torácica e síndrome similar à gripe.

Reação muito rara (<1/10.000): anemia aplástica

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

10. SUPERDOSE

A experiência com superdosagem de **IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** é limitada. Não se identificou nenhum sintoma nem sinal específico, após a superdosagem aguda de zidovudina ou lamivudina, além dos já listados como efeitos adversos. Não ocorreu nenhuma fatalidade e todos os pacientes se recuperaram. Caso ocorra superdosagem, o paciente deve ser monitorado para verificação de evidência de toxicidade (ver o item Reações Adversas). Quando necessário, deve-se aplicar tratamento padrão de suporte. Como a lamivudina é dialisável, pode-se utilizar hemodiálise contínua no tratamento de superdosagem, embora essa forma de terapia não tenha sido estudada. A hemodiálise e a diálise peritoneal parecem ter efeito limitado na eliminação da zidovudina, porém aumentam a eliminação do metabólito glicuronídeo. Para maiores detalhes, os médicos devem consultar as informações individuais sobre prescrição da lamivudina e da zidovudina.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0884.0365
Farmacêutico Responsável:
Dr. Daniel Jesus de Paula - CRF-GO nº 3319
ESTADO DE GOIÁS - SECRETARIA DA SAÚDE
IQUEGO - INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S.A.
Av. Anhanguera, 9.827 - Bairro Ipiranga
CEP: 74.450-010 - Goiânia - Goiás
CNPJ Nº 01.541.283/0001-41 - Indústria Brasileira

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO - USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA. ATENÇÃO - O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/10/2013.



Tipo de Documento: **ESPECIFICAÇÃO DE MATERIAL DE EMBALAGEM - EME**

Código Material: **110144279**

Título do Documento: **BULA IQUEGO - LAMIVUDINA + ZIDOVUDINA 150 mg + 300mg - PACIENTE**

Cód. Documento: **EME 220**

Versão do Documento: **00**

Página: **01 de 05**

Elaborado por:	Revisado por:	Revisado por:	Aprovado por:
Stela Mares Stival Faquim	<i>[assinatura]</i>		
Divisão Desenv. Embalagens	Divisão Desenv. Embalagens	Gerência Desenvolvimento	Gerência Garantia da Qualidade
10/12/2013	12/2013		

A - Papel	
Tipo:	Apergaminhável (AP)
Cor:	Branco
Gramatura:	57 g/m ²

B - Impressão	
Tipo:	Off Set
Cor:	Preto - Pantone Process Black
Letras Utilizadas:	Times New Roman
Arte	Anexa

C - Características dimensionais	
Comprimento	330 mm ± 1 mm
Altura	297 mm ± 1 mm

MODELO PARA DOBRAS

BULA ABERTA



BULA DOBRADA
Cabeçalho para fora



Condições para Recebimento:

- «O fornecedor deve encaminhar uma amostra ao Desenvolvimento de Embalagens, para análise quanto a qualidade do material e dimensões, antes de confeccionar o lote referente a cada pedido. O recebimento do material está condicionado a esta prévia aprovação.
- «O material deve estar dentro de embalagem plástica (Crayovac) com 50 unidades cada, dentro de caixas de papelão ondulado reforçado, em perfeito estado, isentas de rasgos, manchas, umidade, poeira e corpos estranhos;
- « Sobre paletes medindo: 1,0 m comprimento x 1,20 m largura, envolvidos em filme PVC e o peso não deve ser superior a 500 kg;
- « A Nota Fiscal deve conter dados coerentes com o pedido de compra e com o Laudo de Controle de Qualidade do fabricante, tais como: nome do fornecedor, lote do material, quantidade pedida e valor da Nota Fiscal;
- « Presença do Laudo de Controle de Qualidade do Fabricante do material contendo os seguintes dados: nome do fornecedor, nome do fabricante, lote do fabricante, data de fabricação e data de validade do material;
- « Cada volume do material deve ser identificado com os seguintes dados: nome do material, quantidade por volume, nome do fornecedor, nome do fabricante, lote do fabricante, data de fabricação, data de validade, nº da Nota Fiscal, nº laudo do fabricante.

Histórico de Revisões:

Versão 0 10/12/2013: Emissão inicial e adequação à RDC - 47/09.

IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVIDINA

lamivudina + zidovudina

Cód. Documento: EME-217
Versão do Documento: 06
Página: 62 de 81

(PORTARIA 344/98 LISTA C4)
LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES
DE INICIAR O TRATAMENTO.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVIDINA
lamivudina + zidovudina

APRESENTAÇÃO
IQUEGO-LAMIVUDINA é apresentado em
embalagem que contém 60 comprimidos
revestidos.

USO ORAL
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE
14 KG)**

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
lamivudina..... 150 mg
zidovudina..... 300 mg
Excipientes* q.s.p..... 1 comprimido
* Excipientes: amidoglicolato de sódio, celulose
microcristalina, povidona (PVP-K30), estearato
de magnésio, dióxido de silício, opadry white,
etilcelulose, álcool etílico e água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É
INDICADO?**
IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVIDINA é
usado, em terapia combinada antirretroviral, no
tratamento de infecções causadas por HIV em
pacientes que pesam pelo menos 14 kg.

**2. COMO ESTE MEDICAMENTO
FUNCIONA?**
IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVIDINA
pertence a um grupo de medicamentos antivirais,
também conhecidos como antirretrovirais,
chamados de inibidores da transcriptase reversa
análogos de nucleosídeos (ITRN). São usados
para tratar infecções causadas pelo vírus da
imunodeficiência humana (HIV).
IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVIDINA
reduz a quantidade de HIV no seu corpo,
mantendo níveis baixos desse vírus, e também
aumenta a contagem de células CD4. Essas
células fazem parte de um dos tipos de glóbulos
brancos do sangue e desempenham papel
importante na defesa e na manutenção do sistema
imunológico, bem como no combate às
infecções. IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVIDINA
demonstrou reduzir bastante o risco de
progressão da doença provocada pelo HIV. A
resposta ao tratamento, porém, varia conforme o
paciente. O médico vai monitorar a eficácia do
seu tratamento.

**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE
MEDICAMENTO?**
Não faça uso deste medicamento caso você:
- seja alérgico à lamivudina, à zidovudina ou a
qualquer outro componente da fórmula (ver o
item Composição);
- tenha contagem muito baixa de glóbulos

brancos (neutropenia) ou de glóbulos vermelhos
(anemia).

**Este medicamento é contraindicado para
crianças com peso inferior a 14 kg.
Este medicamento é contraindicado para
pacientes com baixa contagem de neutrófilos
($<750/mm^3$) ou baixos níveis de hemoglobina
($<7,5 g/dL$ ou $4,65 mmol/L$).**

**4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR
ESTE MEDICAMENTO?**

O tratamento com IQUEGO-LAMIVUDINA
+ZIDOVIDINA não demonstrou reduzir o risco
de transmissão do HIV por contato sexual ou
transfusão de sangue. Você deve continuar a
tomar as devidas precauções para prevenir o
contágio.

Você precisa tomar IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVIDINA
todo dia. Este medicamento ajuda a controlar
sua condição e retarda a progressão da doença,
mas não cura a infecção por HIV. Não deixe de
visitar seu médico regularmente.

A anemia (baixa contagem de glóbulos
vermelhos) e a neutropenia ou a leucopenia
(baixa contagem de glóbulos brancos) podem
ocorrer durante o tratamento com zidovudina.
Esses efeitos colaterais não são normalmente
percebidos antes de quatro a seis semanas de
tratamento e têm ocorrido mais comumente em
pacientes com infecção por HIV avançada e
devido ao uso de doses de zidovudina mais altas
do que as contidas em IQUEGO-LAMIVUDINA
+ZIDOVIDINA. É necessário fazer exames de
sangue regulares para acompanhar a contagem
de seus glóbulos brancos ou vermelhos. Caso a
contagem esteja baixa, seu médico talvez
interrompa o tratamento com IQUEGO-
LAMIVUDINA+ZIDOVIDINA. Essa reação
adversa não é comum nos pacientes com
infecção por HIV menos avançada e, nesse caso
os exames de sangue podem ser feitos com
menos frequência, mas sempre de acordo com
as recomendações de seu médico.

Converse com seu médico sobre o uso deste
medicamento se você tiver problemas nos rins
ou no fígado porque é preciso assegurar que as
doses das substâncias ativas de IQUEGO-
LAMIVUDINA+ZIDOVIDINA são
adequadas para seu caso.

Houve casos raros de inflamação de pâncreas
(pancreatite) em alguns pacientes que tomaram
lamivudina e zidovudina. Entretanto, não existe
certeza de que essa inflamação seja provocada
pelos medicamentos ou pela própria infecção
por HIV. Os sintomas são: dor abdominal,
náuseas e vômitos. Se você tiver esses sintomas,
procure seu médico.

O uso de medicamentos do tipo de IQUEGO-
LAMIVUDINA+ZIDOVIDINA pode causar
uma condição chamada acidose láctica (sangue
mais ácido por excesso de ácido láctico no
sangue), além de aumento do fígado. Esse efeito
colateral raro, porém grave, às vezes é fatal. A
acidose láctica ocorre com mais frequência em
mulheres e em pacientes com doença do fígado
já existente. Seu médico vai monitorar

regularmente esse efeito enquanto você usar **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA**. A redistribuição, o acúmulo ou a perda de gordura corporal podem ocorrer nos pacientes que recebem tratamento antirretroviral combinado. Fale com seu médico caso você perceba alterações de peso ou de localização da gordura em seu corpo.

Se você tem infecção crônica pelo vírus da hepatite B, não deve interromper o tratamento sem orientação do médico porque pode haver retorno (piora) da hepatite. Essa recaída talvez seja mais grave se você sofrer de alguma doença do fígado.

Se você é portador do vírus da hepatite C e faz uso de ribavirina, converse com seu médico. O uso de ribavirina e zidovudina, uma das substâncias ativas de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** não é recomendado, especialmente no caso de pacientes com histórico de anemia induzida pela zidovudina.

Atenção: o uso incorreto causa resistência do HIV e falha no tratamento.

Pacientes idosos

Não há nenhum dado específico disponível sobre esses pacientes. Entretanto, é recomendável ter cuidados especiais com os pacientes dessa faixa etária, por causa dos problemas relacionados à idade, como diminuição do funcionamento dos rins e alteração dos parâmetros sanguíneos (como colesterol e triglicérides).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas até agora não há estudos sobre o efeito da lamivudina ou da zidovudina sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas. Além disso, não é possível prever efeitos negativos sobre essas atividades provocados pela ação do medicamento. No entanto, o médico vai analisar sua capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

Gravidez e lactação

Se você está grávida, planeja engravidar ou está amamentando, avise seu médico antes de usar este medicamento. A segurança da lamivudina na gravidez não foi comprovada. A zidovudina pode ser usada por grávidas soropositivas (que têm o HIV) para reduzir o risco de transmissão desse vírus ao bebê em gestação.

Foram observados, em bebês e crianças cujas mães tomaram medicamentos do tipo de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** durante a gravidez ou no parto, pequenos aumentos temporários dos níveis sanguíneos de uma substância chamada lactato. Além disso, houve relatos raros de doenças que afetam o sistema nervoso, como atraso do desenvolvimento e convulsões. De forma geral, entre as crianças cujas mães usaram medicamentos do tipo de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** durante a gravidez, é provável que o benefício da redução do risco de contágio pelo HIV seja maior que o risco de sofrer efeitos colaterais. É importante comparar cuidadosamente o benefício do uso de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** durante a gravidez e o risco de aparecimento de efeitos indesejáveis na criança antes ou depois do

nascimento. Seu médico vai conversar sobre isso com você.

O uso de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** não é recomendável nos primeiros três meses de gestação. Sempre que possível, recomenda-se que as mulheres infectadas pelo HIV evitem amamentar seus filhos para prevenir a transmissão do vírus. Em situações em que o uso de fórmulas infantis não é viável e o aleitamento materno durante o tratamento antirretroviral for considerado, seu médico deverá seguir os guias locais para amamentação e tratamento.

Uma pequena quantidade dos ingredientes de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** são encontradas no leite materno.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações medicamentosas

É importante avisar seu médico sobre outros medicamentos que você usa e que talvez afete de forma negativa a ação de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** (o contrário também pode ocorrer). Você não deve tomar este medicamento com ribavirina, estavudina, entricitabina nem zalcitabina.

Se você usar ribavirina e **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** ao mesmo tempo, pode sofrer de anemia; caso já tenha essa condição, existe o risco de agravá-la. Portanto, procure seu médico se notar sintomas de anemia (como cansaço ou falta de ar). Ele vai avaliar a necessidade ou não de interromper o tratamento com **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA**.

Avise seu médico caso você esteja usando qualquer outra medicação assim como os medicamentos abaixo:

- fenitoína;
- trimetoprima;
- atovaquona;
- claritromicina;
- lamivudina;
- probenicida;
- rifampicina;
- aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, cetoprofeno, naproxeno, oxazepam, lorazepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina;
- pentamidina sistêmica, dapsona, pirimetamina, trimetoprima/sulfametoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferona, vincristina, vimblastina e doxorubicina.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Mantenha este medicamento na embalagem original e em temperatura ambiente (abaixo de 30°C).

Número de lote e validade: vide embalagem.

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

Aspecto físico/características organolépticas
Comprimido revestido, em formato circular cor branca ao marfim.

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

Sempre use **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** exatamente como seu médico receitou. Engula o comprimido com água ou com outra bebida. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos. Se você tem dificuldade para engolir comprimidos, pode amassá-los e misturá-los com uma pequena porção de bebida ou comida pastosa e ingeri-los imediatamente.

Posologia

Adultos e adolescentes com pelo menos 30 kg
A dose recomendada de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** é de um comprimido duas vezes ao dia (de 12 em 12 horas).

Crianças com 21 a 30 kg

A dose recomendada de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** é de metade de um comprimido pela manhã e de um comprimido inteiro no final da tarde.

Crianças com 14 a 21 kg

A dose recomendada de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** é de metade de um comprimido duas vezes ao dia (de 12 em 12 horas).

O intervalo entre as doses de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** deve ser de 12 horas.

Crianças com menos de 14 kg

As crianças com peso inferior a 14 kg devem tomar a lamivudina e a zidovudina em formulações separadas de acordo com as indicações do médico relativas a esses medicamentos.

Se seu médico optar pela redução da dose de **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** porque você tem, por exemplo, problemas nos rins, ele pode trocar o medicamento para que você use separadamente a lamivudina e a zidovudina.

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 mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer uma dose, não se preocupe. Tome-a assim que se lembrar, mas mantenha o horário normal das demais. Não tome dose dupla em caso de esquecimento.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todo medicamento, **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA** pode causar efeitos colaterais. Durante o tratamento, nem sempre é possível determinar se alguns efeitos indesejáveis são provocados por **IUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA**, por outros medicamentos que você também usa ou pela própria infecção por HIV. Por essa razão, é muito importante manter seu médico informado sobre qualquer mudança na sua saúde. Não se alarme com a lista de efeitos colaterais apresentadas a seguir, você talvez não os tenha.

lamivudina

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- hiperlactatemia (aumento do lactato sérico);
- dor de cabeça;
- náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia;
- erupções (manchas vermelhas e placas pelo corpo), queda de cabelo;
- artralgia (dor nas juntas), distúrbios musculares;
- fadiga, mal-estar generalizado, febre.

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- há relatos de anemia (baixa contagem de glóbulos vermelhos no sangue, que às vezes requer transfusão de sangue), neutropenia (baixa contagem de glóbulos brancos no sangue) e redução de plaquetas (componentes do sangue importantes para a coagulação). Se diminuir a produção de seus glóbulos vermelhos, você pode ter sintomas como cansaço e dificuldade para respirar, enquanto a redução dos glóbulos brancos do sangue tornaria você mais vulnerável a infecções; se sua contagem de plaquetas estiver baixa, você pode apresentar hematomas (manchas roxas na pele) mais facilmente;
- aumento de determinadas enzimas do fígado no sangue.

Reações raras (ocorrem de 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- acidose láctica, que é acidez do sangue provocado pelo aumento do ácido lático;
- mudanças de distribuição da gordura corporal (que podem incluir perda de gordura nas pernas, nos braços e na face, aumento de gordura na cintura e em alguns órgãos internos, aumento das mamas e crescimento da camada de gordura da região da nuca);
- inflamação do pâncreas (pancreatite) e aumento de uma enzima chamada amilase no sangue;
- rabdomiólise (raros relatos de ruptura do tecido muscular).

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- anemia mais grave, parestesia (formigamento e dormência nos membros);

Cód. Documento: EME 217
Versão do Documento: 02
Página: 04 de 03

– neuropatia periférica (houve relatos, entretanto a relação causal com o tratamento é incerta)

zidovudina

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- dor de cabeça;
- náusea

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- anemia (que às vezes requer transfusão de sangue), neutropenia e leucopenia (que podem ocorrer com mais frequência); há relatos de anemia (baixa contagem de glóbulos vermelhos no sangue, que às vezes requer transfusão de sangue), neutropenia (baixa contagem de glóbulos brancos no sangue) e redução de plaquetas (componentes do sangue importantes para a coagulação). Se diminuir a produção de seus glóbulos vermelhos, você pode ter sintomas como cansaço e dificuldade para respirar, enquanto a redução de glóbulos brancos no sangue pode tornar você mais vulnerável a infecções; se sua contagem de plaquetas estiver baixa, você pode apresentar hematomas (manchas roxas na pele) mais facilmente;
- hiperlactatemia;
- tontura;
- vômito, dor abdominal e diarreia;
- aumento de determinadas enzimas do fígado no sangue e de uma substância chamada bilirrubina;
- dor muscular;
- indisposição

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- dificuldade para respirar;
- flatulência (gases);
- erupções (manchas vermelhas e placas pelo corpo) e coceira;
- dor muscular;
- febre, dor generalizada e fraqueza, falta de vigor.

Reações raras (ocorrem de 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- anemia mais grave;
- acidose láctica, que causa aumento do ácido láctico no sangue (ver O Que Devo Saber Antes de Usar Este Medicamento?);
- perda de apetite;
- mudanças de distribuição da gordura corporal (que podem incluir perda de gordura nas pernas, nos braços e na face, aumento de gordura na cintura e em outros órgãos internos, aumento das mamas, crescimento da camada de gordura da região da nuca);
- depressão, sensação de ansiedade;
- dificuldade para dormir, parestesia (formigamento e dormência nos membros), sonolência, dificuldade de concentração, convulsões;
- cardiomiopatia (doença no músculo do coração);
- tosse;
- mudanças da coloração do interior da boca, alteração do paladar e dor de estômago ou azia;
- inflamação do pâncreas (pancreatite);
- distúrbios no fígado, como aumento de tamanho e presença de gordura;
- mudança de coloração da pele e das unhas, urticária e suores;

- vontade de urinar com mais frequência;
- ginecomastia (crescimento das mamas em pacientes do sexo masculino);
- sensação de gripe, febre, cansaço, calafrios e dor no peito.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- anemia aplástica (baixa contagem de glóbulos vermelhos no sangue);
- mudanças da concentração de gorduras e açúcar no sangue.

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa, através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC) pelo telefone 0800 62 2829.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

A experiência com superdosagem de IQUEGO-LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA é limitada. Não se identificou nenhum sintoma nem sinal específico após superdosagem aguda do medicamento além dos já descritos como efeitos adversos. Não houve mortes, e todos os pacientes se recuperaram. Entretanto, em caso de superdosagem, você deve procurar socorro médico o mais rápido possível.

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 1.0884.0365

Farmacêutico Responsável:

Dr. Daniel Jesus de Paula - CRF-GO Nº 3319
ESTADO DE GOIÁS - SECRETARIA DA SAÚDE
IQUEGO - INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S.A.
Av. Anhanguera, 9.827 - Bairro Ipiranga
CEP: 74.450-010 - Goiânia - Goiás
CNPJ Nº 01.541.283/0001-41 - Indústria Brasileira

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO - USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA. ATENÇÃO - O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 11/10/2013.

ANEXO “B” MINUTA DE CONTRATO

CONTRATO DE FORNECIMENTO DE MATERIAL DE EMBALAGEM - BULAS FIRMADO ENTRE A INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S/A IUEGO E A.

Pelo presente instrumento de Contrato, de um lado a INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S/A - IUEGO - Sociedade de Economia Mista, situada na Avenida Anhanguera, 9.827 - Bairro Ipiranga - Goiânia - Goiás - C.N.P.J (MF) 01.541.283/0001-41 - Inscrição Estadual n.º 10021292-1, neste ato representada pelos seus Diretores que este subscrevem, de ora em diante designada apenas: CONTRATANTE, e de outro lado CONTRATADA, tem justo e combinado o seguinte, mediante as cláusulas e condições a seguir:

CLÁUSULA PRIMEIRA - VINCULAÇÃO AO EDITAL

O presente Contrato vincula-se às determinações da Lei n.º 8.666/93, e suas alterações posteriores, à Lei n.º 10520/2002, Decreto Estadual n.º 7.468/2011, Lei Complementar n.º 123/06, Lei Estadual n.º 17.928/12 ao Edital de PREGÃO N.º 11/14, ao Processo n.º 200/2014 e a proposta de preço apresentada em

CLÁUSULA SEGUNDA - DO OBJETO

A CONTRATADA, em decorrência da adjudicação que lhe foi feita no PREGÃO N.º 11/14, compromete-se a fornecer à CONTRATANTE.....especificado no Termo de Referência e Especificação de Material de Embalagem que fazem parte integrante e inseparável deste contrato.

CLÁUSULA TERCEIRA - DO PREÇO

A CONTRATADA fornecerá o material acima descritos pelo preço de R\$ inclusas todas as despesas com transportes, carga e descarga, seguros, embalagens, impostos e encargos de toda natureza para o material posto no almoxarifado da CONTRATANTE.

PARÁGRAFO ÚNICO

A CONTRATADA se compromete a entregar o material em perfeitas condições para sua utilização no almoxarifado da CONTRATANTE, obedecendo as Normas descritas na Cláusula Sétima.

CLÁUSULA QUARTA - DO PRAZO E CONDIÇÕES DE ENTREGA DA MERCADORIA

4.1 - As entregas deverão ser efetuadas entre o período de 06 (seis) meses, **APÓS A EMISSÃO DA ORDEM DE COMPRA**, nos prazos abaixo:

4.2 – A contratada deverá, APÓS O RECEBIMENTO DA ORDEM DE COMPRA, fazer as entregas dos objetos licitados em conformidade com a especificação de material de embalagem e Termo de Referencia no almoxarifado da IQUERO da seguinte forma:

Item	Descrição	Prazo de Entrega	Quantidade – Milheiro
01	Bula MS.IQ. Lamivudina + Zidovudina 150 + 300mg - Paciente	20 dias após a emissão da ordem de compra	270
02	Bula MS.IQ.Lamivudina + Zidovudina 150 + 300mg – Profissional de Saude	20 dias após a emissão da ordem de compra	8
03	Bula MS.IQ.Lamivudina 150mg – Profissional de Saude	20 dias após a emissão da ordem de compra	5
04	Bula MS.IQ.Lamivudina 150mg – Paciente	20 dias após a emissão da ordem de compra	240
05	Bula Iq.MS Lamivudina Sol.Oral –Terceirização Marinha	20 dias após a emissão da ordem de compra	5.5

4.3 – A IQUERO emitirá Ordem de Compra para o objeto contratado.

4.3.1 – A contratada deverá encaminhar uma amostra ao Desenvolvimento de Embalagens da IQUERO para a CONFIRMAÇÃO DA ARTE DO PRODUTO, antes de confeccionar o lote referente a cada pedido. O recebimento do referido material está condicionado a esta previa aprovação.

4.3.2 – Cada volume do material entregue deve ser identificado conforme informativo constante no Anexo “A” do edital do Pregão nº. 11/14. O material entregue deve ter no mínimo 75% do prazo de validade declarado no produto a transcorrer.

4.3.3 – Em cumprimento à RDC nº 17 de 19/04/2010 da ANVISA, deve constar na etiqueta de identificação do material de embalagem adquirido, data de fabricação e validade.

4.4 – O recebimento e conferência do objeto serão efetuados por uma Comissão, indicada pela Gerência do Controle de Qualidade da IQUERO, que recusará a mercadoria que não atender as especificações contidas no Edital e seus Anexos.

4.4.1 - Somente serão recebidos na IQUERO, produtos com número de lote do fabricante, acompanhados de laudo de qualidade, emitido pelo mesmo e em cuja Nota Fiscal conste o respectivo número de lote.

4.5 – Em caso de devolução do material em desacordo com o pedido, a contratada deverá substituir imediatamente a mercadoria, arcando com o ônus da multa estipulada na Cláusula Quinta deste contrato.

4.6 – O objeto contratado deverá ser entregue no almoxarifado da IQUERO, sendo que o transporte é de total responsabilidade da contratada que deverá obedecer as condições exigidas na Clausula Sétima.

4.7 – O recebimento em caráter definitivo não retira da contratada a responsabilidade sobre o produto oferecido que, se apresentar qualquer irregularidade, dentro de sua validade, será devolvido, sujeitando-se a mesma contratada, ainda, às penalidades previstas neste contrato e na Lei.

CLÁUSULA QUINTA - DAS SANÇÕES ADMINISTRATIVAS

5.1 - A CONTRATADA ficará sujeita às sanções previstas no Decreto Estadual nº. 7.468/2011 na Lei n.º 8.666 de 21 de junho de 1.993, pelos seguintes motivos: se na contratação deixar de entregar ou apresentar documentação falsa exigida para contratação, ensejar o retardamento da execução do seu objeto, falhar ou fraudar na execução do contrato, comportar-se de modo inidôneo ou cometer fraude fiscal, garantido o direito prévio da ampla defesa e ficará impedido de licitar e contratar com a Administração e será descredenciado junto ao CADFOR, pelo prazo de até 05 (cinco) anos, enquanto perdurarem os motivos determinantes da punição ou até que seja promovida a reabilitação perante a própria autoridade que aplicou a sanção, sem prejuízo das multas previstas no subitem 5.2 e seus incisos e das demais cominações legais.

5.2 - A inexecução contratual, inclusive por atraso injustificado na execução do contrato, sujeitará a contratada, além das cominações legais cabíveis, à multa de mora, graduada de acordo com a gravidade da infração, obedecidos os seguintes limites máximos:

I - 10% (dez por cento) sobre o valor do contrato, em caso de descumprimento total da obrigação.

II - 0,3% (três décimos por cento) ao dia, até o trigésimo dia de atraso, sobre o valor da parte do serviço não prestado;

III - 0,7% (sete décimos por cento) sobre o valor da parte do serviço não prestado, por cada dia subsequente ao trigésimo.

5.3 - Antes da aplicação de qualquer penalidade será garantido à contratada o direito ao contraditório e à ampla defesa.

5.4 – As multas serão descontadas, ex-officio, de qualquer crédito da CONTRATADA existente na IQUERO, em favor desta última. Na inexistência de créditos que respondam pelas multas, a CONTRATADA deverá recolhê-las nos prazos que a IQUERO determinar sob pena de sujeição à cobrança judicial.

5.5 – No caso de inadimplência na entrega do objeto a IQUERO poderá, rescindir o contrato, ficando a licitante impedida de participar de licitações realizadas pela mesma por um período de até cinco anos.

5.6 – No caso de devolução de mercadoria, a CONTRATADA deverá substituí-la imediatamente, sob pena de arcar com a multa estipulada na letra “I” desta CLÁUSULA.

CLÁUSULA SEXTA - CONDIÇÕES DE PAGAMENTO

6.1 – Os pagamentos serão efetuados no prazo de 30 (trinta) dias, após o recebimento da respectiva fatura com a aprovação do insumo pelo Laboratório de Controle de Qualidade da IQUERO com o aceite definitivo da IQUERO.

6.2 – A IQUERO somente efetuará o pagamento de Notas Fiscais ou duplicatas contra ela emitidas, à contratada, estando vedada à negociação de tais títulos com terceiros.

6.3 – Os recursos financeiros necessários a execução do contrato estão assegurados através de recursos próprios provenientes de venda de medicamentos para o Ministério da Saúde e venda paralela

CLÁUSULA SÉTIMA - DO RECEBIMENTO DA MERCADORIA

7.1 – A CONTRATANTE só aceitará os materiais que estiverem de acordo com as especificações do PREGÃO N° 11/14 referido na Cláusula Primeira supra do presente Contrato, depois de terem sido considerados em perfeita ordem pelos setores a que se destinam os materiais.

7.2 – O recebimento e conferência do objeto serão efetuados por uma Comissão, indicada pela Gerência do Controle de Qualidade da IQUÉGO, que recusará a mercadoria que não atender as especificações contidas no Edital e seus Anexos.

7.2.1 - Somente serão recebidos na IQUÉGO, produtos com número de lote do fabricante, acompanhados de laudo de qualidade, emitido pelo mesmo e em cuja Nota Fiscal conste o respectivo número de lote.

7.3 – Em caso de devolução de material, deverá ser feita a reposição imediata.

7.4 – O recebimento do objeto far-se-á mediante Termo circunstanciado.

7.5 – A CONTRATADA responsabilizar-se-á por todos e quaisquer danos causados a CONTRATANTE, por atraso, negligência na entrega e material com defeito.

7.6 - Em caso de rejeição de material a CONTRATANTE comunicará o fato à CONTRATADA, glosando o correspondente valor.

7.7 - O Contrato considerar-se-á adimplido quando do recebimento definitivo do material pela CONTRATANTE mediante termo circunstanciado.

7.8 - O prazo para o recebimento definitivo do objeto contratado, coincidirá com o de sua efetiva utilização.

7.9 - A CONTRATADA é totalmente responsável pelo transporte do objeto ora contratado, obedecendo as seguintes condições:

a) - A empresa transportadora deve apresentar condições que garantam a execução desse serviço, conforme as normas estabelecidas.

b) - A pessoa responsável pelo transporte deverá ser devidamente orientada para atender aos critérios determinados.

c) - As normas descritas deverão ser observadas durante o carregamento na origem, o transporte, até a descarga no almoxarifado da CONTRATANTE.

d) - O caminhão deverá ser descarregado somente após a autorização de pessoa habilitada da Inspeção de Qualidade da CONTRATANTE.

e) - Os veículos deverão estar perfeitamente limpos.

f) - O caminhão deverá ser do tipo “BAÚ”, fechado, a fim de se evitar contato direto do material ao sol, calor ou umidade excessiva, chuva ou poeira.

g) - Em hipótese alguma, matérias-primas e materiais de embalagem poderão ser transportados com os seguintes produtos: alimentos e materiais perecíveis, solventes orgânicos, gases, substâncias corrosivas ou tóxicas, pesticidas, agrotóxicos, materiais radioativos, ou qualquer produto classificado segundo NBR 7502.

- h) - No carregamento, obedecer ao empilhamento máximo recomendado pelo fabricante.
- i) - Empilhar os produtos de acordo com os símbolos presentes nas embalagens.
- j) - Evitar jogar as embalagens, sentar, deitar e caminhar sobre as mesmas durante o carregamento, transporte ou descarga, de forma a não danificá-las.
- k) - Proteger do ataque de insetos e roedores.
- l) - A entrega do material no almoxarifado da CONTRATANTE deverá ser realizada na presença de pessoa devidamente habilitada para o recebimento do produto.
- m) - Os volumes que se apresentarem danificados (sujos, molhados, contaminados por qualquer produto, rasgado), no carregamento, transporte ou descarga, deverão ser imediatamente identificados, comunicado o fato ao responsável e recusados.

CLÁUSULA OITAVA - DA CESSÃO E TRANSFERÊNCIA

É vedada a cessão total ou parcial do objeto contratado, ressalvado a hipótese de expresso consentimento da CONTRATANTE, nos termos do art. 72 da Lei n.º 8.666/93.

CLÁUSULA NONA - DA VIGÊNCIA DO CONTRATO

O presente Contrato terá vigência de meses, podendo ser prorrogado, caso não tenha sido entregue todo quantitativo licitado dentro do período estipulado.

CLÁUSULA DÉCIMA – DA SUSPENSÃO DO FORNECIMENTO

A IQUERO poderá, em qualquer ocasião desde que com pré-aviso de 15 (quinze) dias, suspender temporariamente, no todo ou em parte, os fornecimentos objeto deste contrato. Neste caso, serão acordados novos prazos para a retomada dos fornecimentos e estudadas as implicações decorrentes desta interrupção.

PARÁGRAFO ÚNICO

Se a suspensão do fornecimento vier a impor-se como definitiva, este contrato será rescindido, por conveniência exclusiva da contratante e/ou por mutuo acordo, desde que efetue os pagamentos dos fornecimentos realizados até a data da sua rescisão.

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA – DA RESCISÃO

A CONTRATANTE poderá rescindir o presente Contrato, por Ato Administrativo unilateral, nas hipóteses previstas no art. 78, incisos I a XII, da Lei n.º 8.666/93, sem que caiba à CONTRATADA qualquer indenização, sem embargo da imposição das penalidades que se demonstrarem cabíveis em processo administrativo regular.

CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA – DA GESTÃO DO CONTRATO

12.1 - O presente contrato será acompanhado pela servidora Fabiula Inês Martins, nomeada através da Portaria nº. 017/2013 – Presi e fiscalizado pela Divisão de Desenvolvimento de Embalagem.

12.2 – Cabe ao gestor do contrato fiscalizar, acompanhar e verificar sua perfeita execução, em todas as fases, até o recebimento do objeto, competindo-lhe, primordialmente, sob pena de responsabilidade:

12.3 – anotar, em registro próprio, as ocorrências relativas à execução do contrato, determinando as providências necessárias à correção das falhas ou defeitos observados;

12.4 – transmitir ao contratado instruções e comunicar alterações de prazos de execução dos serviços.

12.5 – dar imediata ciência a seus superiores dos incidentes e ocorrências da execução que possam acarretar a imposição de sanções ou rescisão contratual;

12.6 – adotar, junto a terceiros, as providências necessárias para a regularidade da execução do contrato;

12.7 – promover a verificação do objeto, emitindo a competente habilitação para o recebimento de pagamentos;

12.8 – esclarecer prontamente as dúvidas do contratado, solicitando ao setor competente da Administração, se necessário, parecer de especialistas;

12.9 – fiscalizar a obrigação do contratado de manter, durante toda a execução do contrato, em compatibilidade com as obrigações assumidas, as condições de habilitação e a qualificação exigidas na licitação, bem como o regular cumprimento das obrigações trabalhistas e previdenciárias.

12.10 – A fiscalização por parte da IQUERO não exclui e nem restringe a responsabilidade da contratada na execução dos serviços.

CLÁUSULA DÉCIMA TERCEIRA – DO FORO

As partes elegem o foro da Comarca de Goiânia, capital do Estado de Goiás, com renúncia de qualquer outro, por mais privilegiado que seja.

E, por estarem justas e contratadas, assinam o presente instrumento em 03 (três) vias de igual teor e forma, na presença de 02 (duas) testemunhas que também assinam.

Goiânia, de de

PELA CONTRATANTE:
DIRETOR PRESIDENTE
DIRETOR VICE-PRESIDENTE
DIRETOR COMERCIAL
DIRETOR DE PRODUÇÃO

PELA CONTRATADA:.....

TESTEMUNHAS:.....

RG e CPF

ANEXO “C”**MODELO DE CARTA DE CREDENCIAMENTO**

À
INDÚSTRIA QUÍMICA DO ESTADO DE GOIÁS S/A – IUEGO
Av. Anhanguera, 9.827 – Bairro Ipiranga
Goiânia-Goiás

Ref.: PREGÃO Nº 11/14-IUEGO

Assunto: Credenciamento

Prezados Senhores,

Na qualidade de responsável legal por nossa empresa, credenciamos o Sr. , portador da carteira de identidade nº , para nos representar na licitação em referência, com poderes para formular ofertas e lances de preço e praticar todos os demais atos pertinentes ao certame em nome da representada.

Local e data

Carimbo, nome e assinatura do responsável legal.

ANEXO “D”**PLANILHA DE PREÇO ESTIMADO****PREGÃO Nº. 11/14**

Item	Descrição	QUANT. Milheiro	Valor - Milheiro	Valor Total
01	Bula MS.IQ. Lamivudina + Zidovudina 150 + 300mg - Paciente	270	57,90	15.633,00
02	Bula MS.IQ.Lamivudina + Zidovudina 150 + 300mg – Profissional de Saude	8	121,00	968,00
03	Bula MS.IQ.Lamivudina 150mg – Profissional de Saude	5	153,80	769,00
04	Bula MS.IQ.Lamivudina 150mg – Paciente	240	58,30	13.992,00
05	Bula Iq.MS Lamivudina Sol.Oral – Terceirização Marinha	5.5	153,40	843,70
VALOR GLOBAL – R\$				32.205,70

Planilha de Preços elaborada pela Gerencia de Compras da Iquego, conforme Despacho nº. 051/2014 GC e Propostas de Preços apresentadas.