

# Codein

fosfato de codeína

Solução Injetável 30 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

## BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

- 
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindoia, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
  - Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
  - Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05.359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
  - Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
  - Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 39.404-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
  - Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06.711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
  - Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
  - Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37.556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
  - Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Chácara da Barra, Campinas/ SP - CEP: 13.090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### CODEIN

fosfato de codeína

### APRESENTAÇÃO

Solução injetável de:

30 mg/mL em embalagem com 25 ampolas de 2 mL.

## USO INTRAMUSCULAR E SUBCUTÂNEO

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

#### Composição:

Cada mL de solução injetável contém:

fosfato de codeína ..... 30 mg \*

\*equivalente à 30,68 mg de fosfato de codeína hemi-hidratado

veículo estéril q.s.p. .... 1 mL

(veículo estéril: ácido fosfórico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, água para injetáveis).

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÃO

A codeína é um analgésico derivado do ópio, usada para o alívio da dor moderada.

### 2. RESULTADO DA EFICÁCIA

Estudo controlado, aleatório, com 127 pacientes avaliou a dose analgésica efetiva de codeína, tramadol e hidrocodona no alívio da dor do câncer. Foram incluídos pacientes com diagnósticos de câncer gástrico, de mamas, de próstata, de pulmão, colo de útero e câncer de reto. Quarenta e cinco pacientes receberam hidrocodona, 42 receberam codeína e 40 receberam tramadol. Quanto a intensidade da dor, 86% eram dor moderada e 14%, dor severa. A eficácia analgésica não foi diferente, estatisticamente, entre os três opioides estudados. No grupo que recebeu codeína, 57% dos pacientes obtiveram alívio com dose inicial de 180 mg/dia, 10% com dose de 360 mg/dia e 33% não obtiveram alívio da dor. Apesar de ter produzido mais constipação, a codeína apresentou menor incidência de náuseas e vômitos quando comparada ao tramadol.

**Ref.:** Jurado RFR, Bravo LE. Determinación de la dosis oral inicial de opioides débiles en alivio del dolor por cáncer. Rev Col Anest 2003. 31;93(2):93-104.

Estudo prospectivo, duplo-cego e comparativo entre a eficácia de codeína e tramadol na analgesia pós-operatória intracraniana foi realizado em 75 pacientes. Os pacientes foram alocados randomicamente. Vinte e cinco pacientes receberam 60 mg de codeína, 50 mg de tramadol ou 75 mg de tramadol intramuscular. Os pacientes que receberam codeína tiveram menores escores de dor ao longo das primeiras 48 horas após a operação ( $p < 0.0001$ ). O grupo de 75 mg de tramadol teve maiores escores para sedação, náusea e vômito ( $p < 0.0001$ ). Os autores concluíram que 60 mg de codeína IM proporcionou melhor analgesia pós-operatória do que tramadol após craniotomia e que o uso de tramadol deve ser evitado devido aos efeitos adversos e aumento de sedação, náusea e vômitos.

**Unidade I** – Rod. Itapira-Lindoia, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

**Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

**Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05.359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

**Unidade IV** – Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720

**Unidade Montes Claros** – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 39.404-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231

**Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06.711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

**Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800

**Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37.556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

**Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Chácara da Barra, Campinas/ SP - CEP: 13.090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

**Ref.:** Jeffrey HM, Charlton P, Mellor DJ, Moss E, Vucevich M. Analgesia after intracranial surgery: a double-blind, prospective comparison of codeine and tramadol. *Br J Anaesth* 1999;83:245-9.

O uso de opioide, codeína e oxicodona em pacientes com doença reumática crônica foi avaliado num estudo de coorte, retrospectivo no Minneapolis Veterans Affairs Medical Center (VAMC) Rheumatology Clinics entre 1 de abril e 31 de dezembro 1995. 644 pacientes, 153 pacientes com uso menor que 3 meses, dentre estes, 108 pacientes com uso de codeína e 137 pacientes com uso maior que 3 meses, dentre estes, 100 pacientes com codeína, tiveram seus prontuários revistos. Um grupo de 354 pacientes não foi tratado com opioide e serviu como controle. A codeína foi o opioide mais frequentemente prescrito. Os pacientes foram entrevistados para determinar eficácia, frequência e tipo de reações adversas e histórico de abuso de álcool ou drogas. Os opioides mostraram-se significativamente eficazes na redução da severidade dos sintomas dolorosos contra o grupo que não fez uso de opioides ( $p < 0,001$ ) sem que houvesse aumento significativo do escalonamento das doses ( $p > 0,087$ ). Eventos adversos leves como náusea, dispepsia, constipação e sedação foram apresentados por 38% dos pacientes. O tratamento da doença reumática com codeína e oxicodona foram considerados efetivos e de toxicidade leve. As doses utilizadas mantiveram-se estáveis por longos períodos de tempo. O aumento da dose de opioides foi relacionado à piora da dor e com complicações da patologia.

**Ref.:** Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR. Codeine and Oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1603-12.

Num estudo duplo cego, randomizado, sessenta e um pacientes foram randomicamente divididos em dois grupos para receber naproxeno sódico por via oral, comprimido de 550 mg, (Grupo N) ou naproxeno sódico e fosfato de codeína comprimidos de 550 + 30 mg respectivamente, (Grupo NC) antes da cirurgia. A cirurgia foi realizada com anestesia geral. Meperidina intravenosa foi iniciada por meio de analgesia controlada pelo paciente (ACP) para todos os pacientes, com bolus de 10 mg e bloqueio de 20 minutos. O desfecho primário foi o escore de dor na primeira hora de pós-operatório, avaliada com a Escala Visual Analógica (EVA). A sedação foi avaliada usando a Escala de Sedação de Ramsey. No resultado de eficácia, a mediana dos escores EVA em repouso foi significativamente menor no Grupo NC em comparação com o Grupo N em todos os tempos mensurados no pós-operatório (de 15 minutos a 18 horas) ( $p < 0,001$ ). A mediana dos escores EVA em movimento também foi significativamente menor no Grupo NC que no Grupo N, exceto na avaliação em 18 horas de pós-operatório ( $p < 0,001$ ). A mediana do tempo até a primeira demanda de ACP foi de 29 minutos no Grupo N (10-240 minutos) versus 135 minutos no Grupo NC (20-600 minutos); esse intervalo de tempo foi significativamente menor no Grupo N ( $p < 0,001$ ). O consumo de meperidina intravenosa no pós-operatório de 18 horas foi de 20 mg no Grupo NC (10-50 mg) versus 95 mg no Grupo N (10-160 mg) ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença entre os grupos em relação aos efeitos colaterais ( $p > 0,05$ ). A combinação de naproxeno sódico e fosfato de codeína fornece analgesia mais efetiva que naproxeno sódico, sem aumentar os efeitos colaterais.

**Ref:** Bali C, Ergenoglu P, Ozmete O, Akin S, Ozyilkkan NB, Cok OY, Aribogan A. Comparação dos efeitos analgésicos pós-operatórios de naproxeno sódico e naproxeno sódico-fosfato de codeína em artroscopia de menisco. *Rev Bras Anesthesiol*. 2016 Mar-Apr;66(2):151-6.

Foram incluídos neste estudo 60 pacientes politraumatizados. Trinta pacientes foram tratados com 1000 mg de acetaminofeno mais 60 mg de codeína três vezes ao dia por 24 horas (Grupo A), enquanto que os 30 restantes receberam 10 mg de cetorolaco quatro vezes ao dia por 24 horas (Grupo B). A intensidade da dor foi avaliada usando a escala visual analógica (EVA) variando de 0 (sem dor) a 10 (dor muito grave). A intensidade da dor foi avaliada no momento da admissão (T0) assim como após 2 (T2), 12 (T12) e 24 (T24) horas a partir do início da terapia analgésica. Os resultados obtidos pelo grupo A foram comparados com os relatados pelo grupo B. A pontuação média da EVA em T0: Grupo A foi de 6,4 +/- 1,5 comparada com 6,6 +/- 1,5 do Grupo B ( $p=ns$ ); a pontuação média T2: Grupo A foi de 3,4+/-2,8, comparada com 3,5+/-2,4 do Grupo B ( $p=ns$ ); a pontuação média T12: Grupo A foi de 3,4+/-3,4 comparada com 3,5+/-3,0 do Grupo B ( $p=ns$ ); a pontuação média T24: Grupo A foi de 2,9+/-1,5 comparada com 3,0+/-1,6 do Grupo B ( $p=ns$ ). Todos esses fármacos determinaram uma redução significativa na intensidade da dor durante o decorrer da terapia. A associação do acetaminofeno com a codeína se mostrou efetiva para o controle da dor em pacientes politraumatizados, pelo menos neste estudo e pode representar uma alternativa válida aos AINEs, especialmente em pacientes que apresentam hemorragia ou alto risco hemorrágico.

**Ref:** Franceschi F, Buccelletti F, Marsiliani D, Carroccia A, Giupponi B, De Marco G, Gilardi E, Merra G, Mancini F,

☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindoia, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05.359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

☐ **Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720

☐ **Unidade Montes Claros** – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 39.404-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231

☐ **Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06.711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

☐ **Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800

☐ **Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37.556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

☐ **Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Chácara da Barra, Campinas/ SP - CEP: 13.090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Potenza A, Giannuzzi R, Calcinaro S, Marini M, Gentiloni Silveri N. Acetaminophen plus codeine compared to ketorolac in polytrauma patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010 Jul;14(7):629-34.

Um ensaio randomizado, centro único, duplo-cego, paralelo, prospectivo, comparou 1000 mg de paracetamol com 1000 mg de paracetamol combinado com 30 mg de codeína para alívio da dor após a remoção cirúrgica de terceiros molares retidos, realizando uma análise segundo intenção de tratar (ITT). Oitenta e dois pacientes foram aleatoriamente designados para receber um ou outro fármaco num máximo de três doses. Os pacientes registraram a intensidade da dor uma hora após a cirurgia e, posteriormente, a cada hora, durante 12 horas. O aumento médio da intensidade da dor ao longo de 12 horas foi significativamente menor nos pacientes que receberam paracetamol mais codeína do que naqueles que receberam somente paracetamol ( $p=0,03$ ). Dos pacientes que receberam a combinação paracetamol + codeína, 62% não necessitaram de analgesia de resgate em comparação com 75% daqueles que utilizaram somente paracetamol ( $p=0,20$ ). Não houve diferença significativa entre os dois grupos na proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos ( $p = 0,5$ ). A combinação de 1000 mg de paracetamol com 30 mg de codeína foi significativamente mais efetiva no controle da dor por 12 horas após remoção do terceiro molar, sem diferença significativa de reações adversas durante o período estudado de 12 horas.

**Ref:** Macleod AG, Ashford B, Voltz M, Williams B, Cramond T, Gorta L, Simpson JM. Paracetamol versus paracetamol-codeine in the treatment of post-operative dental pain: A randomized, double-blind, prospective trial. Australian Dental Journal 2002;47(2):147-151.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os analgésicos opioides ligam-se aos receptores estereoespecíficos em vários sítios do Sistema Nervoso Central (SNC) para alterar processos que afetam tanto a percepção da dor como a resposta emocional à mesma.

#### Mecanismo de Ação:

Embora não tenham sido determinados completamente os sítios precisos ou os mecanismos de ação, as alterações na liberação de vários neurotransmissores dos nervos aferentes sensitivos aos estímulos da dor, podem ser responsáveis pelos efeitos analgésicos.

Quando estes medicamentos são usados como adjuvantes na anestesia, as ações analgésicas podem proporcionar proteção dose-relacionada contra as respostas hemodinâmicas ao estresse cirúrgico.

Foi proposta a existência de múltiplos subtipos de receptores opioides, cada um mediando vários efeitos terapêuticos e/ou reações adversas dos fármacos opioides. Estas ações dependem da afinidade de ligação pelo tipo do receptor e se sua ação é como um agonista pleno ou parcial ou se é inativo em cada tipo de receptor.

Pelo menos dois tipos de receptores de opioides ( $\mu$  e  $\kappa$ ) mediam a analgesia.

A codeína exerce sua atividade agonista primariamente no receptor  $\mu$ . Os receptores  $\mu$  são amplamente distribuídos através do SNC, especialmente no sistema límbico (córtex frontal, córtex temporal, amígdala e hipocampo), tálamo, corpo estriado, hipotálamo e mesencéfalo assim como as lâminas I, II, IV e V do corno dorsal e na coluna vertebral. Os receptores  $\kappa$  estão localizados primariamente na coluna vertebral e no córtex cerebral.

A codeína liga-se muito fracamente as proteínas.

#### Farmacocinética

A codeína possui meia vida de 2,5 a 4 horas que pode ser aumentada em pacientes geriátricos devido à diminuição do *clearance*.

No corpo a codeína é convertida em morfina pela enzima CYP2D6. Alguns pacientes que são metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6 convertem a codeína em morfina em uma taxa mais rápida do que o normal, resultando em níveis superiores aos normais de morfina no sangue, podendo conduzir a efeitos tóxicos, tais como dificuldade de respiração.

Cerca de 10% da dose é desmetilada para morfina no fígado, o que pode contribuir para ação terapêutica.

A eliminação primária é essencialmente renal (5 - 15%), sendo que cerca de 10% são excretadas sem modificação.

**Unidade I** – Rod. Itapira-Lindoia, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

**Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

**Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05.359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

**Unidade IV** – Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720

**Unidade Montes Claros** – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 39.404-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231

**Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06.711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

**Unidade VI** – Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800

**Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37.556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

**Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Chácara da Barra, Campinas/ SP - CEP: 13.090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

O início da ação analgésica por via intramuscular ocorre entre 10 a 30 minutos e a duração da ação é de 4 horas, sendo que o pico do efeito analgésico é obtido entre 30 a 60 minutos.

O início da ação analgésica por via subcutânea ocorre entre 10 a 30 minutos e a duração da ação é por 4 horas.

**Equivalência:** 120 mg de codeína por via intramuscular equivalem a 10 mg de morfina intramuscular.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Codein solução injetável é contraindicado:

- Em pacientes com hipersensibilidade a codeína ou outros opioides;
- Em casos de diarreia associada à colite pseudomembranosa causada por cefalosporina, lincomicina ou penicilina;
- Em casos de diarreia causada por envenenamento, uma vez que a codeína diminui a eliminação do material tóxico, prolongando a diarreia;
- Nos casos de depressão respiratória, especialmente em presença de cianose e excessiva secreção brônquica;
- Quando há dependência a drogas, inclusive alcoolismo; instabilidade emocional ou tentativa de suicídio, condições onde há aumento da pressão intracraniana, arritmia cardíaca, convulsão, função hepática ou renal prejudicada, inflamação intestinal, hipertrofia ou obstrução prostática, hipotireoidismo, cirurgia recente do trato intestinal ou urinário.
- Em recém-nascido e bebês prematuros.
- Para todas as crianças menores de 12 anos de idade (ver item “Advertências e Precauções”).
- Para controle da dor pós-operatória em crianças menores de 18 anos após tonsilectomia e/ou adenoidectomia (ver item “Advertências e Precauções”).

**Categoria de risco na gravidez: C.**

**Este medicamento é contraindicado para o uso em pacientes que apresentarem, hipersensibilidade aos componentes da fórmula do Codein.**

**Codein é contraindicado durante a gravidez e lactação.**

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

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Podem ocorrer irritação local, dor e endurecimento após injeções subcutâneas repetidas.

Este fármaco pode suprimir os movimentos peristálticos no trato gastrointestinal, sendo contraindicado em pacientes com obstrução gastrointestinal, especialmente íleo paralítico devido ao risco de agravamento da obstrução.

Deve-se ter precaução no uso desse medicamento em pacientes com DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), cor pulmonale ou com reserva respiratória diminuída.

Este fármaco pode causar dependência física ou psicológica com o uso crônico.

A suspensão do medicamento pode causar abstinência incluindo ansiedade, tremores, espasmos musculares, sudorese, rinorreia e delírios paranoicos.

**Abuso e dependência** – A codeína possui potencial de causar abuso e dependência, principalmente quando seu uso é prolongado e em altas doses.

**Polimorfismo genético** – No corpo, a codeína é convertida em morfina pela enzima CYP2D6. O polimorfismo genético dessa enzima resulta na incapacidade de converter codeína em morfina. Sendo assim, a codeína pode apresentar-se ineficaz em 10% da população caucasiana. Além deste fato, outro tipo de polimorfismo genético incrementa o metabolismo, tornando a população mais sensível ao efeito da codeína. Alguns pacientes que são metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6, convertem a codeína em morfina em uma taxa mais rápida do que o normal, resultando em níveis superiores aos normais de morfina no sangue, podendo conduzir a efeitos tóxicos, tais como dificuldade de

**Unidade I** – Rod. Itapira-Lindoia, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

**Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

**Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05.359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

**Unidade IV** – Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720

**Unidade Montes Claros** – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 39.404-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231

**Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06.711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

**Unidade VI** – Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800

**Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37.556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

**Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Chácara da Barra, Campinas/ SP - CEP: 13.090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

respiração. Recomenda-se que para estes pacientes seja indicado outro tipo de analgésico para evitar o risco de ineficácia ou de severa toxicidade.

**Uso odontológico** – Analgésico opioide diminui ou inibe a formação de saliva, contribuindo para o desenvolvimento da cárie, doença periodontal, candidíase oral e certo desconforto.

**Gravidez** – Deve ser considerado o risco-benefício, uma vez que o analgésico opioide atravessa a placenta. O uso regular durante a gravidez pode causar dependência física ao feto, causando ao recém-nascido síndrome da abstinência neonatal: convulsão, irritabilidade, choro excessivo, tremores, febre, vômitos, diarreia.

Em geral, o uso de analgésicos opioides está associado com efeitos adversos no feto, que incluem dependência física, abstinência, retardo do crescimento e depressão respiratória neonatal, malformações do trato respiratório, hérnia inguinal e umbilical estenose do piloro, defeitos do sistema circulatório e cardíaco, fenda palatina e lábio leporino e hidrocefalia, embora não se tenha estabelecida uma relação causal entre estas malformações e o uso de opioides.

**A codeína é classificada como categoria C de risco na gravidez: não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas**

**Trabalho de parto** – O uso do analgésico durante o trabalho de parto pode resultar na depressão respiratória do recém-nascido.

**Lactação** – O fosfato de codeína é excretado no leite materno. A relação risco-benefício deve ser considerada, uma vez que para algumas mães com polimorfismo da CYP2D6, que são metabolizadoras ultrarrápidas da codeína em morfina, pode haver risco de morte para o lactente. O número estimado de metabolizadores ultrarrápidos da codeína varia de menos de 1% até 28% das pessoas. Desta forma, ao prescrever codeína a uma lactante, deve-se selecionar a menor dose possível pelo menor tempo possível e monitorar de perto mãe e lactente. O profissional de saúde deve atentar-se ao perceber sinais na lactente, como extrema sonolência, dificuldade para cuidar do bebê e no lactente, como aumento da sonolência, fraqueza, dificuldade para mamar ou respirar. Estes sinais podem ser indício de altos níveis de morfina no organismo.

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

**Uso pediátrico** – Crianças são mais susceptíveis aos efeitos da codeína injetável, principalmente os de depressão respiratória. Ocorreram mortes de pacientes após adenoidectomia e amidalectomia em crianças com apneia obstrutiva do sono que receberam codeína. Isto pode ter sido resultado da conversão rápida de codeína em morfina, uma vez que há evidências de que estes pacientes eram metabolizadores ultrarrápidos de codeína. Codeína injetável está contraindicado para o tratamento da dor em crianças menores de 12 anos e em menores de 18 anos para o controle da dor pós-operatória da adenoidectomia e amidalectomia. A codeína deve ser utilizada apenas quando os potenciais benefícios ultrapassarem os riscos.

**Uso geriátrico** – Pacientes idosos são mais susceptíveis a efeito de depressão respiratória, pois metabolizam e eliminam o medicamento de forma mais lenta.

Para estes pacientes são recomendadas baixas doses ou longo intervalo entre as doses.

Pacientes idosos geralmente com hipertrofia ou obstrução prostática e enfraquecimento da função renal, apresentam retenção urinária quando fazem uso de analgésico opioide.

**Insuficiência renal** – Recomenda-se precaução ao iniciar o tratamento com codeína em pacientes com insuficiência renal. Começar na menor dose efetiva e titular com cautela. Recomenda-se reduzir a dose para 75% da dose normal para pacientes com insuficiência renal moderada (Taxa de filtração glomerular [TFG] de 10 a 50 mL/min) e para 50% da dose normal para pacientes com insuficiência renal grave (TFG inferior a 10 mL/min); não é necessário ajuste

**Unidade I** – Rod. Itapira-Lindoia, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

**Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

**Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05.359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

**Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720

**Unidade Montes Claros** – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 39.404-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231

**Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06.711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

**Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800

**Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37.556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

**Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Chácara da Barra, Campinas/ SP - CEP: 13.090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

posológico para insuficiência renal leve (TFG superior a 50 mL/min). Um aumento da sensibilidade à codeína pode ocorrer na presença de insuficiência renal, porém não relacionado à idade. Foram relatados um aumento do tempo de meia-vida da codeína e um aumento no tempo médio de permanência em pacientes com insuficiência renal em hemodiálise, em comparação com voluntários saudáveis. Adicionalmente, a depuração renal de codeína e os seus metabólitos foram reduzidos em pacientes em hemodiálise. Sugere-se que sejam reduzidas as doses de manutenção ou aumento dos intervalos entre as doses para diminuir a probabilidade de toxicidade e maximizar a eficácia terapêutica de doses múltiplas quando necessário.

**Insuficiência hepática** – Recomenda-se iniciar com cautela o tratamento com codeína em pacientes com insuficiência hepática. Iniciar com a menor dose eficaz e titular com cuidado. É provável que uma redução da dose seja necessária em pacientes com insuficiência hepática. É conhecido que a duração da ação da morfina é prolongada, o que requer ajuste de dose.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas** – A codeína pode afetar as habilidades mentais e / ou físicas necessárias para realizar atividades potencialmente perigosas, como dirigir um carro ou operar máquinas. Dessa forma, deve-se ter cautela ao realizar estas atividades com a utilização de Codein.

**Durante o tratamento com Codein, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

**Informação relacionada ao doping:** a codeína não está presente na lista de substâncias proibidas da agência mundial antidoping (AMA), Comitê Olímpico Internacional (COI) e Comitê Olímpico Brasileiro (COB) e seu uso não caracteriza doping. Contudo, ao ingerir codeína, no corpo ela irá se transformar em morfina, que se presente na urina pode gerar um resultado positivo e ser sugestivo de doping.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos depressores da codeína são potencializados pela administração concomitante de outros depressores de SNC como o álcool, sedativos, anti-histamínicos ou fármacos psicotrópicos (IMAO e antidepressivos tricíclicos).

A quinidina pode inibir os efeitos analgésicos da codeína por impedir sua metabolização.

O uso concomitante de anticolinérgicos e codeína pode produzir íleo paralítico.

Abaixo consta um quadro expositivo das interações medicamento-planta medicinal; interações medicamento-substância química, interações medicamento-exame laboratorial e não laboratorial e as interações medicamentos-doenças:

Tipo de efeito	Gravidade		
	Menor	Moderada	Importante
<b>Interação medicamento - medicamento <sup>1</sup></b>			
Aumento das concentrações plasmáticas do substrato CYP2D6		abiraterona, desvenlafaxina, eliglustate	bupropiona, darunavir, paroxetina

**Unidade I** – Rod. Itapira-Lindoia, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

**Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

**Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05.359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

**Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720

**Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 39.404-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231

**Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06.711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

**Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800

**Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37.556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620

**Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Chácara da Barra, Campinas/ SP - CEP: 13.090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

Aumento do prejuízo da função cognitiva e habilidades motoras, aumento do risco (e/ou efeito aditivo) de depressão do SNC, depressão respiratória, hipotensão, sedação excessiva e síncope		loxapina	alfentanila, alprazolam, anileridina, baclofen, bromazepam, carbinoxamina, carisoprodol, cetazolam, clobazam, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, clorzoxazona, dantroleno, diazepam, estazolam, etclorvinol, fentanila, flibanserina, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, hidrato de cloral, hidrocodona, hidromorfona, lorazepam, lormetazepam, meclizina, medazepam, mefenesina, mefobarbital, meperidina, meprobamato, metadona, metaxalona, metocarbamol, metoexital, midazolam, morfina, nitrazepam, ópio, orfenadrina, oxazepam, oxibato de sódio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, prazepam, propoxifeno, quazepam, remifentanila, sufentanila, sulfato de morfina lipossomal, suvorexanto, temazepam, tizanidina, triazolam
Diminuição das concentrações plasmáticas dos metabólitos ativos da codeína e redução dos efeitos analgésicos.	quinidina	locarserina, mirabegrona	
Diminuição do limiar de convulsão.			donepezila
Efeito no uso crônico: precipitação de sintomas de abstinência (cólicas abdominais, náuseas, vômitos, lacrimejamento, rinorreia, ansiedade, inquietação, elevação da			buprenorfina, butalbital, dezocina, meptazinol, nalbufina



temperatura ou piloereção). Efeito no uso agudo: depressão do SNC aditiva e aumento do risco de depressão respiratória.			
Precipitação de sintomas de abstinência a opioides; diminuição da eficácia do opioide.			naltrexona (contraindicado o uso concomitante)
<b>Interações medicamento - planta medicinal <sup>1</sup></b>			
Aumento do risco de depressão do SNC		kava, valeriana	
Redução da eficácia analgésica opioide		ginseng	
<b>Interação medicamento - substância química <sup>1</sup></b>			
Aumento da sedação		etanol	
<b>Interações medicamento-exame laboratorial e não laboratorial</b>			
Doseamento de morfina em exames antidoping <sup>2</sup>			
Doseamento de amilase e lipase <sup>3</sup>			
<b>Interações medicamento-doenças <sup>4</sup></b>			
Motilidade gastrointestinal prejudicada, diarreia infecciosa, doença hepática, prematuros, disfunção renal, intoxicação aguda por com álcool, dependência a drogas, hipotensão, trauma craniano, tumor cerebral, desordem cerebral vascular, depressão respiratória.			x
Insuficiência adrenal, espasmo biliar, hipotireoidismo, distúrbios convulsivos, retenção urinária, arritmias.		x	

1. Micromedex® Solutions. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc.; 2016. Codeine: Drug Interactions; [38 páginas].
2. Kolen FC. Bundel Sport & Retch. Deventer: Kluwer; 2004.

3. Drugs. Codeine Disease Interactions. [Internet]. Auckland: DrugsiteTrust; 2016; [citado 01 apr 2016]. Disponível em: <http://www.drugs.com/disease-interactions/codeine.html>
4. Drugs. Codeine Sulfate FDA prescribing information, side effects and uses. [Internet]. Auckland: DrugsiteTrust; 2016; [citado 01 apr 2016]. Disponível em: <http://www.drugs.com/pro/codeine-sulfate.html>

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conservar em embalagem fechada, à temperatura ambiente, entre 15° e 30°C, protegida da luz. O produto não deve ser congelado. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

### Aspectos físicos e organolépticos

Solução límpida incolor a amarelada, livre de partículas visíveis.

Não use este medicamento se houver precipitado ou apresentar coloração diferente da informada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Após aberto, a utilização deverá ser imediata e o conteúdo remanescente deverá ser descartado.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Codein solução injetável é indicado para o uso intramuscular e subcutâneo. A administração do medicamento por vias diferentes da recomendada pode causar perda do efeito esperado e promover danos ao paciente.

### Para adultos:

Para obtenção de efeito analgésico em adulto, por via intramuscular ou subcutânea a dose recomendada está compreendida entre 15 mg a 60 mg (em média 30 mg) a cada 4 a 6 horas.

Dose	15 mg	30 mg	60 mg
Volume correspondente	0,5 mL	1,0 mL	2,0 mL

O limite de administração é de até 360 mg/dia.

### Para crianças:

A dose por via intramuscular ou subcutânea é de 0,5 mg/kg ou 15 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal a cada 4 a 6 horas.

Dose máxima diária: 60 mg.

### Duração do tratamento

A duração e forma de tratamento farmacológico da dor com a codeína dependem do tipo de dor, se é aguda ou crônica. No caso de dor aguda, como no pós-operatório, a duração do tratamento é mais curta e individualizada e tem relação ao período em que a dor vai diminuindo. Com a melhora da causa básica que desencadeia ou provoca a dor, a medicação vai sendo diminuída, substituída por analgésicos menos potentes até a sua retirada, podendo esse tempo variar até 4 dias.

No caso de dor crônica, por exemplo, oncológica, há necessidade de um acompanhamento médico que analise e julgue o momento de substituir ou retirar a codeína. Neste caso, os principais parâmetros avaliados são a tolerância, o aparecimento de eventos adversos, depressão respiratória, taquifilaxia, piora da dor, necessidade de aumento da dose, etc. Este tempo pode ser mais longo, podendo variar de semanas ou meses. Para situações crônicas em que há necessidade do uso do medicamento sem um tempo determinado, é recomendado a rotação de opioides de acordo com as avaliações médicas.

### **Insuficiência renal**

Recomenda-se precaução ao iniciar o tratamento com codeína em pacientes com insuficiência renal. Começar na menor dose efetiva e titular com cautela. Recomenda-se reduzir a dose para 75% da dose normal para pacientes com insuficiência renal moderada (Taxa de filtração glomerular [TFG] de 10 a 50 mL/min) e para 50% da dose normal para pacientes com insuficiência renal grave (TFG inferior a 10 mL/min); não é necessário ajuste posológico para insuficiência renal leve (TFG superior a 50 mL/min). Um aumento da sensibilidade à codeína pode ocorrer na presença de insuficiência renal, porém não relacionado à idade. Foram relatados um aumento do tempo de meia-vida da codeína e um aumento no tempo médio de permanência em pacientes com insuficiência renal em hemodiálise, em comparação com voluntários sadios. Adicionalmente, a depuração renal de codeína e os seus metabólitos foram reduzidos em pacientes em hemodiálise. Sugere-se que sejam reduzidas as doses de manutenção ou aumento dos intervalos entre as doses para diminuir a probabilidade de toxicidade e maximizar a eficácia terapêutica de doses múltiplas quando necessário.

### **Insuficiência hepática**

Recomenda-se iniciar com cautela o tratamento com codeína em pacientes com insuficiência hepática. Iniciar com a menor dose eficaz e titular com cuidado. É provável que uma redução da dose seja necessária em pacientes com insuficiência hepática. É conhecido que a duração da ação da morfina é prolongada, o que requer ajuste de dose.

### **Idosos**

Pacientes idosos são mais susceptíveis a efeitos de depressão respiratória, pois seu metabolismo e eliminação são mais lentos. Para estes pacientes são recomendadas baixas doses ou longo intervalo entre as doses.

Pacientes idosos geralmente com hipertrofia ou obstrução prostática e enfraquecimento da função renal, apresentam retenção urinária quando fazem uso de analgésico opioide.

### **Crianças**

Crianças são mais susceptíveis aos efeitos da codeína injetável, principalmente os de depressão respiratória. Ocorreram mortes de pacientes após adenoidectomia e amidalectomia em crianças com apneia obstrutiva do sono que receberam codeína. Isto pode ter sido resultado da conversão rápida de codeína em morfina, uma vez que há evidências de que estes pacientes eram metabolizadores ultrarrápidos de codeína. Codein solução injetável está contraindicado para o tratamento da dor em crianças menores de 12 anos e em menores de 18 anos para o controle da dor pós-operatória da adenoidectomia e amidalectomia. A codeína deve ser utilizada apenas quando os potenciais benefícios ultrapassarem os riscos.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

**Reações adversas muito comuns (>10%):** sudorese, obstipação, náuseas, vômitos, tontura e vertigem, sedação, sonolência e dispneia.

**Reações adversas raras (>0,01% e <0,1%):** reação anafilática.

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindoia, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05.359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Unidade Montes Claros** – Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 39.404-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
- Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06.711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
- Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
- Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37.556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
- Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Chácara da Barra, Campinas/ SP - CEP: 13.090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111

**Reações adversas com frequências desconhecidas:**

- Sem informações detalhadas: náuseas e vômitos, espasmo no esfíncter de Oddi, miastenia gravis, delírio, disfunção sexual, urticária e vasodilatação provavelmente relacionada à liberação de histamina.
- Ocorrências: hipotensão, síncope, prurido, rash, hipocalcemia, obstrução intestinal, pancreatite, reação de sensibilidade cruzada, reação de hipersensibilidade, rash escarlatiniforme, pressão do líquido cefalorraquidiano aumentada, comprometimento da performance psicomotora, mioclonia, convulsão, ansiedade, disforia, euforia, edema pulmonar e óbito (por depressão respiratória em casos específicos).
- Relato de caso: transtorno psicótico, alucinações visuais e auditivas, insuficiência renal aguda, cólica renal, oligúria/anúria, poliúria com sede, nefrite intersticial aguda, depressão respiratória.

**Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

A superdose é caracterizada pela depressão respiratória com ou sem depressão do SNC além de outros sintomas como sonolência, erupção na pele, vômitos, coceira, inchaço da pele.

O tratamento para superdose de analgésico opioide consiste em assegurar e manter as vias aéreas livres, auxiliar a ventilação com oxigênio e/ou sistema de ventilação assistida ou controlada.

O antídoto específico é a naloxona, na dose de 0,4 a 2 mg administrado intravenosamente e com respiração assistida. A dose de naloxona pode ser repetida num intervalo de 2 a 3 minutos se necessário.

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

**III - DIZERES LEGAIS:**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

**ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.**

MS N.º 1.0298.0199

Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

**Registrado por:**

**CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ nº: 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

**Fabricado por:**

**CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 – Butantã – São Paulo – SP

CNPJ nº: 44.734.671/0008-28 – Indústria Brasileira

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918**



**R\_0199\_03**

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Nova - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-900 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora da Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05.359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** - Rod. Monsenhor Clodoaldo de Paiva (SP 147) km 46,2 – Loteamento Nações Unidas – CEP: 13974-908, Itapira/SP - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Unidade Montes Claros**– Av. Osmani Barbosa, 1235 - Bairro JK - Montes Claros/ MG - CEP. 39.404-006 - Tel./Fax: (19) 98278-3231
- Unidade V** – Rua Tomás Sepe, 489 - Jardim da Glória - Cotia/SP - CEP: 06.711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900
- Unidade VI** - Rua Umbu, nº 219, Salas 11,12,13,14,15 e 16, Térreo e Mezanino, Lot. Alphaville Campinas, Campinas/SP, CEP: 13.098-325/ Tel./ Fax: (19) 3790-3800
- Unidade VIII** – Av. das Quaresmeiras, 451- Bloco B - Distrito Industrial - Pouso Alegre/MG - CEP: 37.556-833 - Tel./Fax: (35) 3449-2620
- Unidade Norte-Sul** - Av. José de Souza Campos, 1358, Chácara da Barra, Campinas/ SP - CEP: 13.090-615 - Tel./Fax: (19) 3795-1100/ 3795-1111