

CONIMS - Consórcio Intermunicipal de Saúde

Nº de Processo

099 / 2018

Setor: Licitação

Modalidade: Pregão Eletrônico nº 033 / 2018

Objeto: Formação de Registro de preços para aquisição parcelada de medicamentos - Farmácia Básica e Psicotrópicos.

Emissão em ___ / ___ / ___

Conclusão em ___ / ___ / ___

Observações:

21 VOLUME XXI

Consultas / Medicamentos / Detalhes

Detalhe do Produto: REGENCEL



Nome da Empresa	LATINOFARMA INDUSTRIAS FARMACEUTICAS LTDA		
CNPJ	60.084.456/0001-09	Autorização	1.01.725-0
Nome Comercial	REGENCEL		
Classe Terapêutica	OUTROS MEDICAMENTOS COM AÇÃO NO APARELHO VISUAL		
Registro	117250014		
Processo	25351.005817/01-70		
Vencimento do Registro	08/2021		

Apresentação	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
10.000 UI/G + 25 MG/G + 5 MG/G + 5 MG/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G	POMADA OFTALMICA	1	16/08/2001
Validade	24 meses	Registro	1172500140013
Princípio Ativo	ACETATO DE RETINOL AMINOÁCIDOS levometionina CLORANFENICOL		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BSNAGA DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais <ul style="list-style-type: none"> LATINOFARMA INDUSTRIAS FARMACEUTICAS LTDA - COTIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)		
IFA único	Sem IFA Cadastrado		
Conservação	CONSERVAR EM LOCAL FRESCO PROTEGER DA LUZ		
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"		
Restrição de uso	[sem dados cadastrados]		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

Voltar

Consultas Medicamentos Medicamentos

Item-319

Detalhe do Produto: DICLOFENACO COLESTIRAMINA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	GERMED FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	45.992.062/0001-65	Autorização	1.00.583-3
Processo	25351.076237/2004-44	Categoria Regulatória		Data do registro	18/11/2004
Nome Comercial	DICLOFENACO COLESTIRAMINA	Registro	105830363	Vencimento do Registro	11/2019
Princípio Ativo	DICLOFENACO COLESTIRAMINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTINFLAMATORIOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	140 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 10 CANCELADA OU CADUCA	1058303630016	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses
2	140 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 14 CANCELADA OU CADUCA	1058303630024	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses
3	140 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1058303630032	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses
4	140 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 30 CANCELADA OU CADUCA	1058303630040	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses
5	140 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 60 CANCELADA OU CADUCA	1058303630059	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses
6	140 MG CAP DURA CT BL AL PLAS OPC X 10 ATIVA	1058303630067	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses
7	140 MG CAP DURA CT BL AL PLAS OPC X 14 ATIVA	1058303630075	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses
8	140 MG CAP DURA CT BL AL PLAS OPC X 20 ATIVA	1058303630083	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses
9	140 MG CAP DURA CT BL AL PLAS OPC X 30 ATIVA	1058303630091	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses
10	140 MG CAP DURA CT BL AL PLAS OPC X 60 ATIVA	1058303630105	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses

eg

11	140 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 10 CANCELADA OU CADUCA	1058303630113	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses
12	140 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 14 ATIVA	1058303630121	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses
13	140 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 20 CANCELADA OU CADUCA	1058303630131	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses
14	140 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 30 CANCELADA OU CADUCA	1058303630148	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses
15	140 MG CAP GEL DURA CT BL AL AL X 60 CANCELADA OU CADUCA	1058303630156	CAPSULA GELATINOSA DURA	18/11/2004	24meses

A

M



K

G

005903
eg

Consultas Medicamentos Medicamentos

item - 322

Detalhe do Produto: DICLOFARMA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	FARMACE INDÚSTRIA QUÍMICO- FARMACÊUTICA CEARENSE LTDA	CNPJ	06.628.333/0001- 46	Autorização	1.01.085-1
Processo	25351.023131/0080	Categoria Regulatória		Data do registro	02/02/2001
Nome do Produto	DICLOFARMA	Registro	110850016	Vencimento do registro	02/2021
Princípio Ativo	DICLOFENACO DE SÓDIO, DICLOFENACO SÓDICO			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG/ML SOL INJ CX 50 AMP VD TRANS X 3 ML ATIVA	1108500160012	SOLUÇÃO INJETAVEL	02/02/2001	24meses
2	25 MG/ML SOL INJ CX 5 AMP VD INC X 3 ML ATIVA	1108500160020	SOLUÇÃO INJETAVEL	02/02/2001	24meses
3	25 MG/ML SOL INJ CX 100 AMP VD TRANS X 3 ML ATIVA	1108500160039	SOLUÇÃO INJETAVEL	02/02/2001	24meses

[Voltar](#)

JJ





005904




item - 341 89

Consultas Medicamentos Alimentares

Detalhe do Produto: DIPROPIONATO DE BETAMETASONA + SULFATO DE GENTAMICINA

Nome da Empresa Detentora do Registro	GERMED FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	45.992.062/0001-65	Autorização	1.00.583-3
Processo	25351.154672/2004-17	Categoria Regulatória		Data do registro	31/12/2004
Nome Comercial	DIPROPIONATO DE BETAMETASONA + SULFATO DE GENTAMICINA	Registro	105830373	Vencimento do Registro	12/2019
Princípio Ativo	DIPROPIONATO DE BETAMETASONA. SULFATO DE GENTAMICINA			Medicamento de referência	
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES TOPICOS - ASSOCIACAO MEDICAMENTOSA			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,5 MG/G + 1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 20 G 	1058303730010	CREME DERMATOLOGICO	31/12/2004	24meses
2	0,5 MG/G + 1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 30 G 	1058303730029	CREME DERMATOLOGICO	31/12/2004	24meses
3	0,5 MG/G + 1 MG/G CREM DERM CT BG AL X 45 G 	1058303730037	CREME DERMATOLOGICO	31/12/2004	24meses

Voltar

JA

V D

22

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: NORIPURUM

Nome da Empresa	TAKEDA PHARMA LTDA.		
CNPJ	60.397.775/0001-74	Autorização	1.00.639-8
Nome Comercial	NORIPURUM		
Classe Terapêutica	ANTIANEMICOS SIMPLES		
Registro	106390099		
Processo	25992.002669/68		
Vencimento do Registro	07/2019		

Apresentação	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
50 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 15 ML	SOLUÇÃO ORAL	6	13/01/2000
Validade	36 meses	Registro	1063900990064
Princípio Ativo			
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Não		
Conservação	[sem dados cadastrados]		
Restrição de prescrição	[sem dados cadastrados]		
Restrição de uso	[sem dados cadastrados]		
Destinação	[sem dados cadastrados]		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

Apresentação	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML	SOLUÇÃO INJETAVEL	22	13/01/2000
Validade	24 meses	Registro	1063900990221
Princípio Ativo			
Complemento Diferencial da Apresentação	NORIPURUM EV		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	INTRAVENOSA		

IFA único	Não
Conservação	[sem dados cadastrados]
Restrição de prescrição	[sem dados cadastrados]
Restrição de uso	[sem dados cadastrados]
Destinação	[sem dados cadastrados]
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Não

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
50 MG/ML SOL INJ IM CX 3 AMP VD INC X 2 ML + 3 AGU	SOLUÇÃO INJETAVEL	23	13/01/2000
Validade	36 meses	Registro	1063900990231
Princípio Ativo	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação	NORIPURUM IM		
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE Secundária - CAIXA COM CAMA PARA AMPOLA 		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais <ul style="list-style-type: none"> BIPSO GMBH - ALEMANHA 		
Via de Administração	INTRAMUSCULAR		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	[sem dados cadastrados]		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
50 MG/ML SOL INJ IM CX 5 AMP VD INC X 2 ML + 5 AGU	SOLUÇÃO INJETAVEL	24	13/01/2000
Validade	36 meses	Registro	1063900990248
Princípio Ativo	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação	NORIPURUM IM		
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE Secundária - CAIXA COM CAMA PARA AMPOLA 		

Jo.
D
M
K

Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais <i>[sem dados cadastrados]</i> Fabricantes Internacionais • BIPSO GMBH - ALEMANHA
Via de Administração	INTRAMUSCULAR
IFA único	Sim
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	<i>[sem dados cadastrados]</i>
Destinação	Comercial
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	<i>[sem dados cadastrados]</i>
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Não

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
50 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 30 ML	SOLUÇÃO ORAL	26	13/01/2000
Validade	18 meses	Registro	1063900990264
Princípio Ativo	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação	NORIPURUM SOLUÇÃO ORAL		
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO AMBAR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 		

Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais • TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIÚNA - BRASIL Fabricantes Internacionais <i>[sem dados cadastrados]</i>
Via de Administração	ORAL
IFA único	Sim
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	<i>[sem dados cadastrados]</i>
Destinação	Comercial
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	<i>[sem dados cadastrados]</i>
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Não

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
100 MG COM MAST CT BL AL/AL X 20	COMPRIMIDO MASTIGAVEL	27	13/01/2000
Validade	24 meses	Registro	1063900990272
Princípio Ativo	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação	<i>[sem dados cadastrados]</i>		

Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<p>Fabricantes Nacionais</p> <ul style="list-style-type: none"> TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIÚNA - BRASIL <p>Fabricantes Internacionais</p> <p>[sem dados cadastrados]</p>
Via de Administração	ORAL
IFA único	Sim
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	[sem dados cadastrados]
Destinação	Comercial
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Não

Apresentação	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 100 ML	XAROPE	29	13/01/2000
Validade	24 meses	Registro	1063900990299
Princípio Ativo	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação	NORIPURUM XAROPE		
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO AMBAR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 		
Local de Fabricação	<p>Fabricantes Nacionais</p> <ul style="list-style-type: none"> TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIÚNA - BRASIL <p>Fabricantes Internacionais</p> <p>[sem dados cadastrados]</p>		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	[sem dados cadastrados]		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

Apresentação	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
50 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 15 ML	SOLUÇÃO ORAL	30	13/01/2000
Validade	18 meses	Registro	1063900990302
Princípio Ativo	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação	NORIPURUM SOLUÇÃO ORAL		

R. P. M. W.

Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO AMBAR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<p>Fabricantes Nacionais</p> <ul style="list-style-type: none"> TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIÚNA - BRASIL <p>Fabricantes Internacionais</p> <p>[sem dados cadastrados]</p>
Via de Administração	ORAL
IFA único	Sim
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	[sem dados cadastrados]
Destinação	Comercial
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Não

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
100 MG COM MAST CT BL AL/AL X 30	COMPRIMIDO MASTIGAVEL	31	13/01/2000
Validade	24 meses	Registro	1063900990310
Princípio Ativo	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 		
Local de Fabricação	<p>Fabricantes Nacionais</p> <ul style="list-style-type: none"> TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIÚNA - BRASIL <p>Fabricantes Internacionais</p> <p>[sem dados cadastrados]</p>		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	[sem dados cadastrados]		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 120 ML	XAROPE	32	13/01/2000
Validade	24 meses	Registro	1063900990320
Princípio Ativo	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação	NORIPURUM XAROPE		

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO AMBAR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<p>Fabricantes Nacionais</p> <ul style="list-style-type: none"> TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIÚNA - BRASIL <p>Fabricantes Internacionais</p> <p>[sem dados cadastrados]</p>
Via de Administração	ORAL
IFA único	Sim
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	[sem dados cadastrados]
Destinação	Comercial
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Não

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
50 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 20 ML	SOLUÇÃO ORAL	33	13/01/2000
Validade	18 meses	Registro	1063900990337
Princípio Ativo	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO AMBAR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 		
Local de Fabricação	<p>Fabricantes Nacionais</p> <ul style="list-style-type: none"> TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIÚNA - BRASIL <p>Fabricantes Internacionais</p> <p>[sem dados cadastrados]</p>		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	[sem dados cadastrados]		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 20 ML	XAROPE	34	13/01/2000
Validade	24 meses	Registro	1063900990345
Princípio Ativo	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		

005911
cg

Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO AMBAR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<p>Fabricantes Nacionais <i>[sem dados cadastrados]</i></p> <p>Fabricantes Internacionais <i>[sem dados cadastrados]</i></p>
Via de Administração	ORAL
IFA único	Sim
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	<i>[sem dados cadastrados]</i>
Destinação	Comercial
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	<i>[sem dados cadastrados]</i>
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Não

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
100 MG COM MAST CT BL AL/AL X 10	COMPRIMIDO MASTIGAVEL	35	13/01/2000
Validade	24 meses	Registro	1063900990353
Princípio Ativo	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 		
Local de Fabricação	<p>Fabricantes Nacionais</p> <ul style="list-style-type: none"> TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIÚNA - BRASIL <p>Fabricantes Internacionais <i>[sem dados cadastrados]</i></p>		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
100 MG COM MAST CT BL AL/AL X 90	COMPRIMIDO MASTIGAVEL	36	13/01/2000
Validade	24 meses	Registro	1063900990361
Princípio Ativo	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação	<i>[sem dados cadastrados]</i>		

Bo V M

005912
CG



Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<p>Fabricantes Nacionais</p> <ul style="list-style-type: none"> TAKEDA PHARMA LTDA. - JAGUARIUNA - BRASIL <p>Fabricantes Internacionais</p> <p>[sem dados cadastrados]</p>
Via de Administração	ORAL
IFA único	Sim
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	[sem dados cadastrados]
Destinação	Comercial
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	[sem dados cadastrados]
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Não

Apresentação	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
100 MG COM MAST CT STR X 20	COMPRIMIDO MASTIGAVEL	5	13/01/2000
Validade	24 meses	Registro	1063900990053
Princípio Ativo	FERRIPOLIMALTOSE		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - STRIP Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 		
Local de Fabricação	<p>Fabricantes Nacionais</p> <p>[sem dados cadastrados]</p> <p>Fabricantes Internacionais</p> <ul style="list-style-type: none"> ALTANA PHARMA AG - ALEMANHA 		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA UMIDADE		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	[sem dados cadastrados]		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

Consultas Medicamentos Medicamentos

item - 459

cg

Detalhe do Produto: Hidroclorotiazida					
Nome da Empresa Detentora do Registro	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.	CNPJ	02.501.297/0001-02	Autorização	1.04.107-5
Processo	25351.443241/2015-85	Categoria Regulatória		Data do registro	05/10/2015
Nome Comercial	Hidroclorotiazida	Registro	141070094	Vencimento do Registro	10/2020
Princípio Ativo	HIDROCLOROTIAZIDA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	DIURETICOS SIMPLES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 	1410700940012	COMPRIMIDO SIMPLES	05/10/2015	24meses
2	50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 	1410700940020	COMPRIMIDO SIMPLES	05/10/2015	24meses
3	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP) 	1410700940039	COMPRIMIDO SIMPLES	05/10/2015	24meses
4	50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP) 	1410700940047	COMPRIMIDO SIMPLES	05/10/2015	24meses
5	25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 	1410700940055	COMPRIMIDO SIMPLES	05/10/2015	24meses
6	50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 	1410700940063	COMPRIMIDO SIMPLES	05/10/2015	24meses

Voltar

Jo

N

M

S

Consultas / Medicamentos / Detalhes

item - 524

Detalhe do Produto: LORATADINA + SULFATO DE PSEUDOEFEDRINA (PORT 344/98 LISTA D1)

Nome da Empresa	GERMED FARMACEUTICA LTDA		
CNPJ	45.992.062/0001-65	Autorização	1.00.583-3
Nome Comercial	LORATADINA + SULFATO DE PSEUDOEFEDRINA (PORT 344/98 LISTA D1)		
Classe Terapêutica	ANTI-HISTAMINICOS SISTEMICOS		
Registro	105830314		
Processo	25351.045588/2003-22		
Vencimento do Registro	08/2019		

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
1 MG/ML + 12 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 60 ML + CP MED	XAROPE	1	20/08/2004
Validade	24 meses	Registro	1058303140019
Princípio Ativo	LORATADINA SULFATO DE PSEUDOEFEDRINA		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais [sem dados cadastrados] Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Não		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	[sem dados cadastrados]		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	[sem dados cadastrados]		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		
Voltar			

Jo

PP



PR

B

005915
cg



Item - 529

Consultas Medicamentos Medicamentos

Detalhe do Produto: LOSARTANA POTASSICA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	CNPJ	05.161.069/0001- 10	Autorização	1.05.584-9
Processo	25351.551607/2010- 13	Categoria Regulatória		Data do registro	26/12/2011
Nome do Produto	LOSARTANA POTASSICA	Registro	155840428	Vencimento do registro	12/2021
Princípio Ativo	losartana potássica			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTI-HIPERTENSIVOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 <small>ATIVA</small>	1558404280019	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
2	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15 <small>ATIVA</small>	1558404280027	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
3	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28 <small>ATIVA</small>	1558404280035	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
4	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 <small>ATIVA</small>	1558404280043	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
5	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 <small>ATIVA</small>	1558404280051	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
6	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90 <small>ATIVA</small>	1558404280061	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
7	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 150 <small>ATIVA</small>	1558404280078	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
8	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 210 <small>ATIVA</small>	1558404280086	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
9	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 300 <small>ATIVA</small>	1558404280094	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
10	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 450 <small>ATIVA</small>	1558404280108	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
11	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 600 <small>ATIVA</small>	1558404280116	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
12	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 14 <small>ATIVA</small>	1558404280124	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
13	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 15 <small>ATIVA</small>	1558404280132	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
14	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 28 <small>ATIVA</small>	1558404280140	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
15	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 <small>ATIVA</small>	1558404280159	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
16	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 <small>ATIVA</small>	1558404280167	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
17	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 <small>ATIVA</small>	1558404280175	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
18	50 MG COM REV CT BL AL PLAS	1558404280183	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses

005916

9



	OPC X 150 ATIVA				
19	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 210 ATIVA	1558404280191	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
20	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 300 ATIVA	1558404280205	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
21	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450 ATIVA	1558404280213	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
22	50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 600 ATIVA	1558404280221	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
23	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28 ATIVA	1558404280231	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
24	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1558404280248	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
25	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1558404280256	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
26	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90 ATIVA	1558404280264	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
27	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 150 ATIVA	1558404280272	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
28	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 210 ATIVA	1558404280280	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
29	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 300 ATIVA	1558404280299	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
30	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 450 ATIVA	1558404280302	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
31	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 600 ATIVA	1558404280310	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
32	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 28 ATIVA	1558404280329	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
33	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 ATIVA	1558404280337	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
34	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 ATIVA	1558404280345	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
35	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 ATIVA	1558404280353	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
36	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 150 ATIVA	1558404280361	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
37	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 210 ATIVA	1558404280371	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
38	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 300 ATIVA	1558404280388	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
39	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450 ATIVA	1558404280396	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
40	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 600 ATIVA	1558404280401	COMPRIMIDO REVESTIDO	26/12/2011	24meses
Voltar					

11 20

005917

item - 544 89

Consultas Medicamentos Medicamentos

Detalhe do Produto: ARTRITEC					
Nome da Empresa Detentora do Registro	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.	CNPJ	02.501.297/0001- 02	Autorização	1.04.107-5
Processo	25351.027697/0062	Categoria Regulatória		Data do registro	31/05/2001
Nome do Produto	ARTRITEC	Registro	141070032	Vencimento do registro	05/2021
Princípio Ativo	MELOXICAM			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	7,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 ATIVA	1410700320014	COMPRIMIDO SIMPLES	31/05/2001	24meses
2	15 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 ATIVA	1410700320022	COMPRIMIDO SIMPLES	31/05/2001	24meses
3	7,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1410700320030	COMPRIMIDO SIMPLES	31/05/2001	24meses
4	15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1410700320049	COMPRIMIDO SIMPLES	31/05/2001	24meses

Voltar

J& 11 M

005918⁰⁹

item - 623

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO

Nome da Empresa	GERMED FARMACEUTICA LTDA		
CNPJ	45.992.062/0001-65	Autorização	1.00.583-3
Nome Comercial	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Classe Terapêutica	ANTIULCEROSOS		
Registro	105830897		
Processo	25351.395899/2016-54		
Vencimento do Registro	05/2022		

Apresentação <small>ATIVA</small>	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 7	COMPRIMIDO REVESTIDO	1	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970011
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	Vermelha		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

Apresentação <small>ATIVA</small>	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
--	---------------------------	------------------	---------------------------

005919

cg

40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 14	COMPRIMIDO REVESTIDO	2	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970028
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	Vermelha		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 28	COMPRIMIDO REVESTIDO	3	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970036
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		

10

JP

RS

005920

9

IFA único	Sim
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos
Destinação	Comercial
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	Vermelha
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Não

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 280	COMPRIMIDO REVESTIDO	4	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970044
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos		
Destinação	Hospitalar		
Restrito a hospitais	N		
Tarja	Vermelha		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

005921

9

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 60 (EMB FRAC)	COMPRIMIDO REVESTIDO	5	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970052
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	Vermelha		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Sim		

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 90 (EMB FRAC)	COMPRIMIDO REVESTIDO	6	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970060
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		

A

005922
eg

Via de Administração	ORAL
IFA único	Sim
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos
Destinação	Comercial
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	Vermelha
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Sim

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 7	COMPRIMIDO REVESTIDO	7	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970079
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais <ul style="list-style-type: none"> Novamed Fabricação de Produtos Farmaceuticos Ltda - MANAUS - BRASIL EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	Vermelha		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

10 (M) S

005923

eg

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 14	COMPRIMIDO REVESTIDO	8	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970087
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais <ul style="list-style-type: none"> • Novamed Fabricação de Produtos Farmaceuticos Ltda - MANAUS - BRASIL • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	Vermelha		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

Apresentação ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 28	COMPRIMIDO REVESTIDO	9	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970095
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

005924
9

Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais <ul style="list-style-type: none"> • Novamed Fabricação de Produtos Farmaceuticos Ltda - MANAUS - BRASIL • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais <i>[sem dados cadastrados]</i>
Via de Administração	ORAL
IFA único	Sim
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos
Destinação	Comercial
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	Vermelha
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Não

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 280	COMPRIMIDO REVESTIDO	10	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970109
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Embalagem	<i>[sem dados cadastrados]</i>		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais <ul style="list-style-type: none"> • Novamed Fabricação de Produtos Farmaceuticos Ltda - MANAUS - BRASIL • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais <i>[sem dados cadastrados]</i>		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos		
Destinação	Hospitalar		

Handwritten signatures and initials are present at the bottom right of the page, including a large 'A' and several circular marks.

005925

cg

Restrito a hospitais	N
Tarja	Vermelha
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Não

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 60 (EMB FRAC)	COMPRIMIDO REVESTIDO	11	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970117
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais <ul style="list-style-type: none"> Novamed Fabricação de Produtos Farmaceuticos Ltda - MANAUS - BRASIL EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	Vermelha		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Sim		

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 90 (EMB FRAC)	COMPRIMIDO REVESTIDO	12	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970125
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		

Handwritten signatures and initials are present at the bottom right of the page, including a large signature and several smaller initials.

005926

eg

Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]
Embalagem	[sem dados cadastrados]
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais <ul style="list-style-type: none"> • Novamed Fabricação de Produtos Farmaceuticos Ltda - MANAUS - BRASIL • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]
Via de Administração	ORAL
IFA único	Sim
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos
Destinação	Comercial
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	Vermelha
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Sim

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 56	COMPRIMIDO REVESTIDO	13	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970133
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais <ul style="list-style-type: none"> • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		

A

005927
eg

Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos
Destinação	Comercial
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	Vermelha
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Não

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
40 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 42	COMPRIMIDO REVESTIDO	14	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970141
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	Vermelha		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

Apresentação <input type="checkbox"/> ATIVA	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 42	COMPRIMIDO REVESTIDO	15	02/05/2017

Jo.
11/10/17

005928
09

Validade	24 meses	Registro	1058308970151
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais <ul style="list-style-type: none"> • Novamed Fabricação de Produtos Farmaceuticos Ltda - MANAUS - BRASIL • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)		
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica		
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos		
Destinação	Comercial		
Restrito a hospitais	Não Informado		
Tarja	Vermelha		
Medicamento referência	Não		
Apresentação fracionada	Não		

Apresentação	Forma Farmacêutica	Nº Apres.	Data de Publicação
20 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL AL X 56	COMPRIMIDO REVESTIDO	16	02/05/2017
Validade	24 meses	Registro	1058308970168
Princípio Ativo	PANTOPRAZOL SÓDICO SESQUI-HIDRATADO		
Complemento Diferencial da Apresentação	[sem dados cadastrados]		
Embalagem	[sem dados cadastrados]		
Local de Fabricação	Fabricantes Nacionais <ul style="list-style-type: none"> • Novamed Fabricação de Produtos Farmaceuticos Ltda - MANAUS - BRASIL • EMS S/A - HORTOLÂNDIA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		
Via de Administração	ORAL		
IFA único	Sim		

M

S

S

S

005929

EG

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Restrição de uso	Adulto e Pediátrico acima de 5 anos
Destinação	Comercial
Restrito a hospitais	Não Informado
Tarja	Vermelha
Medicamento referência	Não
Apresentação fracionada	Não
<input type="button" value="Voltar"/>	

JG

M

L

Consultas Medicamentos Medicamentos

item - 653

005930
CG

Detalhe do Produto: TAMARINE					
Nome da Empresa Detentora do Registro	Hypera S.A.	CNPJ	02.932.074/0001-91	Autorização	1.07.287-6
Processo	25351.333230/2009-19	Categoria Regulatória		Data do registro	05/10/2009
Nome Comercial	TAMARINE	Registro	172870053	Vencimento do Registro	04/2010
Princípio Ativo	CASSIA FISTULA, CORIANDRUM SATIVUM, Cassia angustifolia, Vahl, GLYCYRRHIZA GLABRA, TAMARINDUS INDICA, TAMARINDUS INDICA L.			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	LAXANTES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente	-	Bula Profissional	-

Expandir Todas



Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	GEL CT FR PLAS OPC X 150 G CANCELADA OU CADUCA	1728700530010	GELEIA ORAL	05/10/2009	24meses
2	GEL CT FR PLAS OPC X 250 G CANCELADA OU CADUCA	1728700530029	GELEIA ORAL	05/10/2009	24meses
3	CAP GEL DURA CT BL PLAS INC X 8 CANCELADA OU CADUCA	1728700530037	CAPSULA GELATINOSA DURA	05/10/2009	24meses
4	CAP GEL DURA CT BL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1728700530045	CAPSULA GELATINOSA DURA	05/10/2009	24meses
5	CAP GEL DURA CT BL PLAS INC X 100 CANCELADA OU CADUCA	1728700530053	CAPSULA GELATINOSA DURA	05/10/2009	24meses
6	CAP GEL DURA CT BL PLAS INC X 200 CANCELADA OU CADUCA	1728700530061	CAPSULA GELATINOSA DURA	05/10/2009	24meses

Voltar






Consultas Medicamentos Medicamentos

item- 659

005931
eg

Detalhe do Produto: DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL					
Nome da Empresa Detentora do Registro	GERMED FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	45.992.062/0001-65	Autorização	1.00.583-3
Processo	25351.067053/2012-55	Categoria Regulatória		Data do registro	11/03/2013
Nome Comercial	DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL	Registro	105830760	Vencimento do Registro	03/2023
Princípio Ativo	DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIPARKINSONIANOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,125 MG COM CT BL AL AL X 30 	1058307600014	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
2	0,125 MG COM CT BL AL AL X 60 	1058307600022	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
3	0,125 MG COM CT BL AL AL X 100 	1058307600030	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
4	0,125 MG COM CT BL AL AL X 200 	1058307600049	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
5	0,125 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 	1058307600057	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
6	0,125 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60 	1058307600065	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
7	0,125 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 	1058307600073	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
8	0,125 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200 	1058307600081	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
9	0,25 MG COM CT BL AL AL X 30 	1058307600091	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
10	0,25 MG COM CT BL AL AL X 60 	1058307600103	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
11	0,25 MG COM CT BL AL AL X 100 	1058307600111	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
12	0,25 MG COM CT BL AL AL X 200 	1058307600121	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses

H

M

R

9

13	0,25 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 ATIVA	1058307600138	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
14	0,25 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60 ATIVA	1058307600146	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
15	0,25 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 ATIVA	1058307600154	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
16	0,25 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200 ATIVA	1058307600162	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
17	1 MG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1058307600170	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
18	1 MG COM CT BL AL AL X 60 ATIVA	1058307600189	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
19	1 MG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1058307600197	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
20	1 MG COM CT BL AL AL X 200 ATIVA	1058307600200	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
21	1 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 ATIVA	1058307600219	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
22	1 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60 ATIVA	1058307600227	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
23	1 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 100 ATIVA	1058307600235	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
24	1 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 200 ATIVA	1058307600243	COMPRIMIDO SIMPLES	11/03/2013	24meses
<input type="button" value="Voltar"/>					



J

20


L

Consultas Medicamentos Medicamentos

item - 669

Detalhe do Produto: PROMERGAN					
Nome da Empresa Detentora do Registro	BELFAR LTDA	CNPJ	18.324.343/0001-77	Autorização	1.00.571-1
Processo	25351.176497/2002-57	Categoria Regulatória		Data do registro	03/03/2004
Nome Comercial	PROMERGAN	Registro	105710132	Vencimento do Registro	03/2019
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE PROMETAZINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIALERGICOS TOPICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG/G CREM DERM CT BG AL X 30 G 	1057101320018	CREME DERMATOLOGICO	03/03/2004	24meses

Voltar

J.

11

MO

S

Consultas Cosméticos - Produtos Registrados Cosméticos - Produtos Registrados

item - 688

Detalhes do Produto

Nome da Empresa	NUTRIEX INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS LTDA		
CNPJ	15.058.160/0001-69	Autorização	2065965
Produto	PROTETOR SOLAR FPS 60 1/3 UVA FACIAL N4		
Categoria	PROTETOR SOLAR - GRAU 2		
Processo	25351.176676/2015-97		
Vencimento do Registro	21/12/2020		
Publicação do Registro	21/12/2015		



Nº	Apresentação	Registro	Tonalidade
1	SACHE - Primária	265960042.001-8	Não se aplica para essa categoria
2	BISNAGA DE PLASTICO - Primária	265960042.002-6	Não se aplica para essa categoria
3	FRASCO DE PLASTICO - Primária	265960042.003-4	Não se aplica para essa categoria

Petições

Expediente	Data da Publicação	Transação	Assunto	Situação
05740971/55		5259862015	2591 - ADITAMENTO	Aditado ao processo

[Voltar](#)

item. 715

Detalhe do Produto DECNAZOL					
Nome da Empresa Detentora do Registro	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.	CNPJ	02.501.297/0001- 02	Autorização	1.04.107-5
Processo	25351.027700/0075	Categoria Regulatória		Data do registro	11/06/2001
Nome do Produto	DECNAZOL	Registro	141070040	Vencimento do registro	06/2021
Princípio Ativo	SECNIDAZOL			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	AMEBICIDAS, GIARDICIDAS E TRICOMONICIDAS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG COM CT BL AL PLAS INC X 4 CANCELADA OU CADUCA	1410700400018	COMPRIMIDO SIMPLES	11/06/2001	24meses
2	500 MG COM CT BL AL PLAS INC X 8 CANCELADA OU CADUCA	1410700400026	COMPRIMIDO SIMPLES	11/06/2001	24meses
3	1000 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 2 ATIVA	1410700400034	COMPRIMIDO SIMPLES	11/06/2001	24meses
4	1000 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP) ATIVA	1410700400042	COMPRIMIDO SIMPLES	11/06/2001	24meses

Voltar

JL

JL

JL

JL

005936

cg

item-720

Consultas Medicamentos Medicamentos

Detalhe do Produto: simeticona

Nome da Empresa Detentora do Registro	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	19.570.720/0001- 10	Autorização	1.01.343-0
Processo	25351.405984/2005- 85	Categoria Regulatória		Data do registro	17/07/2006
Nome do Produto	simeticona	Registro	113430133	Vencimento do registro	07/2021
Princípio Ativo	SIMETICONA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ADSORVENTES E ANTIFISÉTICOS INTESTINAIS SIMPLES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente	-	Bula Profissional	-

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	75 MG/ML EMU OR CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML ATIVA	1134301330014	EMULSAO ORAL	17/07/2006	24meses
2	75 MG/ML EMU OR CX 50 FR PLAS OPC GOT X 10 ML ATIVA	1134301330022	EMULSAO ORAL	17/07/2006	24meses
3	75 MG/ML EMU OR CX 200 FR PLAS OPC GOT X 10 ML ATIVA	1134301330030	EMULSAO ORAL	17/07/2006	24meses

Voltar

B.

11

M

L

Consultas Medicamentos Medicamentos

item - 747

Detalhe do Produto: DICLORIDRATO DE TRIFLUOPERAZINA + SULFATO DE TRANILCIPROMINA					
Nome da Empresa Detentora do Registro	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	CNPJ	33.247.743/0001-10	Autorização	1.00.107-1
Processo	25000.030012/9831	Categoria Regulatória		Data do registro	31/03/1999
Nome Comercial	DICLORIDRATO DE TRIFLUOPERAZINA + SULFATO DE TRANILCIPROMINA	Registro	101070149	Vencimento do Registro	03/2004
Princípio Ativo				Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	PSICOANALETICOS-ASSOCIACAO COM OUTROS FARMACOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente	-	Bula Profissional	-

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG + 1 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1010701490015	DRAGEA SIMPLES	31/03/1999	24meses
2	10 MG + 2 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 CANCELADA OU CADUCA	1010701490023	DRAGEA SIMPLES	31/03/1999	24meses
3	10 MG + 1 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 (PORT. 344/98-LC1) CANCELADA OU CADUCA	1010701490031	COMPRIMIDO REVESTIDO	31/03/1999	24meses
4	10 MG + 2 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 (PORT. 344/98-LC1) CANCELADA OU CADUCA	1010701490041	COMPRIMIDO REVESTIDO	31/03/1999	24meses

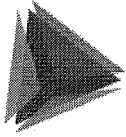
Voltar

JK

JK

JK

89



TCEPR
TRIBUNAL DE CONTAS DO ESTADO DO PARANÁ

Consulta de Impedidos de Licitar

Pesquisa Impedidos de Licitar

Fornecedor:			
Tipo documento	CNPJ		
Número documento	95368320000105		
Nome	DAMEDI DAMBRÓS COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA		
Período publicação : de		até	
Data de Início Impedimento: de		até	
Data de Fim Impedimento: de		até	

Procurar

NENHUM ITEM ENCONTRADO PARA O CNPJ: 95368320000105!

8

12

11

005939

eg

**AFONSO PENA, 1902, ANCHIETA
DO BRANCO - PR**

**CACILDA - PREGOEIRA
PREGÃO ELETRÔNICO 033/2018**

[Handwritten signatures and initials]

ARTA PROPOSTA

CONSORCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE - CONIMS PREGÃO ELETRÔNICO N° 33-2018

ORNECEDOR: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA

UA JOSÉ FRARON, N° 155, SALA 01

VPJ: 76.386.283/0001-13

ISCRICÃO ESTADUAL: 316038620-6

EL: 46 3224 3767

ADOS BANCÁRIOS: CAIXA ECONOMICA FEDERAL

E-MAIL: licitacao@dimeva.com.br.

AG 0602 C/C 1673-7

SSOIA PARA CONTATO: MAURÍCIO MACIAG /

RG: 6.794.362-7

PATO BRANCO -PR CEP: 85.503-320

76.386.283/0001-13

DIMEVA DISTRIBUIDORA
E IMPORTADORA LTDA

RUA JOSÉ FRARON, 155 - SALA 01

FRARON - CEP 85.503-320

PATO BRANCO

PR

EM	UN	DESCRIÇÃO	CÓDIGO	MARCA/LABORATÓRIO	REGISTRO NO MINISTÉRIO DA SAÚDE	PAÍS DE ORIGEM	QUANTIDADE E DA EMBALAGEM - M. PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA	QTDE	V.UNIT.	PRAZO DE VALIDADE	V. TOTAL	V. TOTAL
0	CART	ACETATO DE NORETISTERONA 1MG ESTRADIOL 2MG - 28 COMPR	4062302	GERMED/GENÉRICO	1058307810019.	NACIONAL	CX COM 28 COMP	300	12,000	24 MESES	TRÊS MIL E SEISCENTOS REAIS	R\$ 3.600,00
0	UNID	ACIDO FOLICO FERRO AMINOACIDO QUELATO CIACOBALAMINA- COMPR REVESTIDO	4060017	ELOFAR/VIFERRIN	1038500510078.	NACIONAL	CX 60COMP	3000	0,600	24 MESES	UM MIL E OITOCENTOS REAIS	R\$ 1.800,00
4	UNID	AMIODARONA 100MG COMP	4064285	BALDACCI/AMIOBAL	1014600690062.	NACIONAL	CX COM 30 COMP	8000	0,450	36 MESES	TRÊS MIL E SEISCENTOS REAIS	R\$ 3.600,00
5	DOSE	BEGLOMETASONA 250MCG SPRAY	4061960	CHIESI/CLENIL HFA	1005801110102.	NACIONAL	FR COM 200 DOSES + DISPOSITIVO O ORAL	384000	0,285	24 MESES	CENTO E NOVE MIL E QUATROCENTO E QUARENTA REAIS	R\$ 109.440,00

005940

(Handwritten signatures and initials)

DOSE	BECLOMETASONA 400MCG- DOSE	4062214	SANDOZ/MIFLASON A	1006800980063.	HOLANDA	CX COM 60 CAPS	10000	0,599	24 MESES	CINCO MIL E NOVECENTOS E NOVENTA REAIS	R\$ 5.990,00
DOSE	BROMETO DE TIOTRÓPIO 2,5MCG - 4ML	4062249	BOEHRINGER/SPIRIVA	1036701370072.	ALEMANHA	FR COM 60 DOSES + RESPIMAT	3000	4,240	36 MESES	DOZE MIL E SETECENTOS E VINTE REAIS	R\$ 12.720,00
FR	Carmelose sódica+glicerol+cloreto de potássio+cloreto de cálcio+cloreto de magnésio+ ácido bórico+borato de sódio+citrato de sódio+levocartamina+eritriol+hidróxido de sódio e/ou-acido clorídrico -5 ml - colirio	4064266	LATINFARMA/PLENIGELL	80266430003.	NACIONAL	FR COM 5ML	300	21,000	24 MESES	SEIS MIL E TREZENTOS REAIS	R\$ 6.300,00
5 UNID.	CICLOBENZAPRINA 10MG COMPR	4061991	CIMED/GENERICO	1438101740063.	NACIONAL	CX COM 30 COMP	343000	0,120	24 MESES	QUARENTA E UM MIL E CINCO E SSENTA REAIS	R\$ 41.160,00
4 UNID	CLONIXINATO DE LISINA 125MG - COMPR	4063095	DIVCOM/DOLAMIN	1039001390016.	NACIONAL	CX COM 16 COMP	10000	1,240	36 MESES	DOZE MIL E QUATROCENTOS REAIS	R\$ 12.400,00
5 UNID	CLOPIDOGREL 75MG - COMPR REVS	4061998	HYPERMARCAS/GENERICO	1558405100034.	NACIONAL	CX COM 28 COMP	157000	0,240	24 MESES	TRINTA E SETE MIL E SEISCENTOS E OITENTA REAIS	R\$ 37.680,00

76.386.283/0001-13

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA

RUA JOSÉ FRARON, 155 - SALA 01
FRARON - CEP 85.503-320

PATO BRANCO PR

(Handwritten signature)

(Handwritten mark)

UNID	CLORIDRATO DE OXIBUTININA 5MG COMPR	4062223	APSEN/RETEMIC	1011801080021.	NACIONAL	CX COM 60 COMP	23000	0,649	24 MESES	QUATORZE MIL E NOVECENTOS E VINTE E SETE REAIS	R\$ 14.927,00
UNID	CLOCHICINA 0,5MG COMPR	4061893	APSEN/COLCHIS	1011801090041.	NACIONAL	CX COM 30 COMP	7000	0,288	24 MESES	DOIS MIL E DEZESSEIS REAIS	R\$ 2.016,00
FR	DEXTRANO 70 - 1,0 MG IPROMELOSE 3,0MG GLICEROL 2,0MG COLÍRIO 15ML	4063086	NOVARTIS/TRISORB	1006810950019.	NACIONAL	FR COM 15 ML	500	16,799	24 MESES	OITO MIL E TREZENTOS E NOVENTA E NOVE REAIS E CINQUENTA CENTAVOS.	R\$ 8.399,50
UNID	DIACEREINA 50MG CAPS	4061852	TRB/ARTRODAR	1034100520022.	NACIONAL	CX COM 10 CAPS	18000	3,070	36 MESES	CINQUENTA E CINCO MIL E DUZENTOS E SESENTA REAIS	R\$ 55.260,00
UNID.	DICLOFENACO COLESTIRAMINA 70MG CAPS	4062012	GERMED/GENÉRICO	1058303630083.	NACIONAL	CX COM 20 CAPS	3000	0,370	24 MESES	UM MIL E CENTO E DEZ REAIS	R\$ 1.110,00
CART	ETINILESTRADIOL 0,05MG LEVONOGESTREL 0,25MG C/ 21 DRAGEAS	4062043	BAYER/NEOVULAR	1705600620019.	NACIONAL	CX COM 21 DRAGEAS	300	5,500	36 MESES	UM MIL E SEISCENTOS E CINQUENTA REAIS	R\$ 1.650,00
UNID	ETODOLACO 400MG - COMP	4061892	APSEN/FLANCOX	1011801460035.	NACIONAL	CX COM 20 COMP	10000	1,440	24 MESES	QUATORZE MIL E QUATROCENTO S REAIS	R\$ 14.400,00
UNID	HIDROXICLOROQUINA 400MG COMPR	4062230	APSEN/REUQUINOL	1011801620067.	NACIONAL	CX COM 30 COMP	5000	1,299	24 MESES	SEIS MIL E QUATROCENTO S E NOVENTA E CINCO REAIS	R\$ 6.495,00
FR	IPROMELOSE 3,2MG/ML - 10ML COLÍRIO	4063143	BL INDUSTRIA/ ARTELAC	1196100060011. 176.386.283/0001-13	ALEMANHA	FR COM 10ML	500	17,800	36 MESES	OITO MIL E NOVECENTOS REAIS	R\$ 8.900,00

DIMEVA DISTRIBUIDORA
E IMPORTADORA LTDA

RUA JOSÉ FRARON, 155 - SALA 01
FRARON - CEP 85.503-320

PATO BRANCO

PR

005942

[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

005943

UNID	LEVOTIROXINA 125MCG COMPR	4062079	MERCK/GENÉRICO	1008903920132.	ALEMANHA	CX COM 30 COMP	30000	0,179	24 MESES	CINCO MIL E TREZENTOS E SETENTA REAIS	R\$ 5.370,00
UNID	LOSARTANA HIDROCLOROTIAZIDA 100MG 25MG COMP REVESTIDO	4062690	GERMED/GENÉRICO	1058308870058.	NACIONAL	CX COM 30 COMP	12936	0,180	24 MESES	DOIS MIL E TREZENTOS E VINTE E OITO REAIS E QUARENTA E OITO CENTAVOS	R\$ 2.328,48
UNID	MALEATO DE FLUVOXAMINA 100MG COMPR	46010074	ABBOTT/REVOC	1055303670072.	NACIONAL	CX COM 60 COMP	5000	2,890	24 MESES	QUATORZE MIL E QUATROCENTO S E CINQUENTA REAIS	R\$ 14.450,00
UNID	METOPROLOL 50MG - COMPR	4063023	MEDLEY/GENÉRICO	1161802490119.	SUÉCIA	CX COM 30 COMP	16000	0,500	36 MESES	OITO MIL REAIS	R\$ 8.000,00
BISN	METRONIDAZOL NISTATINA CLORETO DE BENZALCONIO - 40G CREME VAGINAL APLICADOR	4061871	PRATIDONADUZZI/G ENÉRICO	1256801620019.	NACIONAL	BISNAGA COM 40G CX COM 10 APLICADOR ES	600	8,190	24 MESES	QUATRO MIL E NOVECENTOS E QUATORZE REAIS	R\$ 4.914,00
UNID	PANTOPRAZOL 40MG COMPR	4062123	NOVA QUIMICA/GENÉRICO	1356904610071.	NACIONAL	CX COM 28 COMP	382000	0,120	24 MESES	QUARENTA E CINCO MIL E OITOCENTOS E QUARENTA REAIS	R\$ 45.840,00
UNID	PRAMIPEXOL 0,125MG - COMPR	46010192	BIOSINTETICA/GENÉRICO	1121304400054.	NACIONAL	CX COM 30 COMP	4000	0,390	24 MESES	UM MIL E QUINHENTOS E SSESSENTA REAIS	R\$ 1.560,00
UNID	SULFATO DE GLICOSAMINA SULFATO DE CONDOITINA 1,5 1,2 GR PÓ SACHE	4064315	ZODIAC/CONDROFL EX	1221400690056.	NACIONAL	CX COM 30 SACHES	88000	2,990	24 MESES	DUZENTOS E SSESSENTA E TRÊS MIL E CENTO E VINTE REAIS	R\$ 263.120,00

176.386.283/0001-131

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA

RUA JOSÉ FRARON, 155 - SALA 01 FRARON - CEP 85.503-320

PATO BRANCO PR

2	UNID	VALSARTANA 160MG	4060076	GERMED/GENÉRICO	1058308420125.	NACIONAL	CX COM 30 COMP	7000	0,310	24 MESES	DOIS MIL E CENTO E SETENTA REAIS	R\$ 2.170,00
											R\$ 695.599,98	

VALOR TOTAL DA PROPOSTA: R\$ 695.599,98 (SEISCENTOS E NOVENTA E CINCO MIL E QUINHENTOS E NOVENTA E NOVE REAIS E OITO CENTAVOS).

LIMITE DA PROPOSTA: NÃO INFERIOR A 60 (SESSENTA) DIAS.

OS PREÇOS COTADOS JÁ ESTÃO INCLUIDAS TODAS AS DESPESAS E VANTAGENS QUE INCIDAM SOBRE A OPERAÇÃO.

FAZENDA E LOCAL DE ENTREGA: CONFORME EDITAL

VALOR DOS MEDICAMENTOS NO MOMENTO DA ENTREGA: CONFORME EDITAL.

FORMA DE PAGAMENTO: CONFORME EDITAL.

[76.386.283/0001-13]

**DIMEVA DISTRIBUIDORA
E IMPORTADORA LTDA**

**RUA JOSÉ FRARON, 155 - SALA 01
FRARON - CEP 85.503-320**

PATO BRANCO

PR

PATO BRANCO, 04 DE DEZEMBRO DE 2018

Maurício Maciag

MAURICIO MACIAG/REPRESENTANTE LEGAL

CPF: 039.087.819-73

RG: 6.794.362-7

005944
89

J.
PD
RS

005945

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.876-0
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1143 - Barra Dourada - Joinville/SC - CEP 89233-500 - www.azevedobastos.net.br - Tel: (51) 3244-5104 - Fax: (51) 3244-5094

Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 92 da Lei Federal 8.935/1994 e Art. 6º Inc. XII da Lei Estadual 8.721/2006 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 43801501180918470856-1; Data: 15/01/2018 09:25:46

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGI56091-NQGD;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Válder de Miranda Cavalcanti
Tribunal

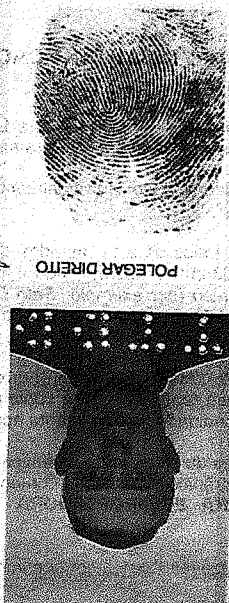
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

REPUBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

SECRETARIA DE ESTADO DA SEGURANÇA PÚBLICA
INSTITUTO DE IDENTIFICAÇÃO DO PARANÁ
RG: 3.148.548-7

POLEGAR DIRETO

ASSINATURA DO TITULAR
CARTeira DE IDENTIDADE



VALIDA EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL

REGISTRO GERAL: 3.148.548-7 DATA DE EXPEDIÇÃO: 24/03/2015

NOME: LUIZ AUGUSTO VARNIER

FILIAÇÃO: LEONORIO VARNIER
ADILES VARNIER

NATURALIDADE: ERECHIM/RS DATA DE NASCIMENTO: 09/04/1961

DOC. ORIGEM: COMARCA-PATO BRANCO/PR, DA SEDE
C CAS=7843, LIVRO=24B, FOLHA=220

CPF: 388.067.819-04

CURTI/BAP/PR

ASSINATURA DO DIRETOR
LEI Nº 7.116 DE 29/08/83

E PROIBIDO PLASTIFICAR

Handwritten marks and signatures at the bottom right of the page.

005946

eg

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-4
 Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1143 - Bairro São Estevão - João Pessoa/PB - CEP 53020-021 - www.azevedobastos.net.br - Tel: (33) 3244-2411 - Fax: (33) 3244-2412

Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.936/1994 e Art. 6º Inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé

Cód. Autenticação: 43800401181342500944-1; Data: 04/01/2018 13:44:03

[Assinatura]
 Bel. Valber do Miranda Cavalcanti
 Titular

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGF73879-IUFV.
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23
 Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
 MINISTÉRIO DAS CIDADES
 DEPARTAMENTO NACIONAL DE TRANSITO
 CARTEIRA NACIONAL DE HABILITAÇÃO

VALIDA EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL
 1265021542

VALIDO

NO ME
MAURICIO MACIAG

DOC. IDENTIDADE / ORIG. EMISSOR / UF
 6794362-7 SESP PR

CPF: 039.087.819-73 DATA NASCIMENTO: 10/10/1982

FILIAÇÃO
 ANTONIO MACIAG
 MARISTELA MACIAG

PERMISSÃO: ACC CAT. HAB. B

Nº REGISTRO: 01661947984 VALIDADE: 07/04/2021 1ª HABILITAÇÃO: 13/02/2001

OBSERVAÇÕES
 A

Mauricio Maciag
 ASSINATURA DO PORTADOR

LOCAL: PATO BRANCO, PR DATA EMISSÃO: 08/04/2016

[Assinatura]
 ASSINATURA DO EMISSOR 55156614555 PR910652034

DETRAN - PR (PARANÁ)

PROIBIDO PLASTIFICAR
 1265021542

[Handwritten marks]

005947

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
 E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-9
 Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1115, Bairro Dom Estácio, João Pessoa/PB CEP 56222-000 www.servulobastos.net.br - Tel: (33) 3344.5114 - Fax: (33) 3344.5411

Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 62 da Lei Federal 8.933/1994 e Art. 6º Inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé

Cód. Autenticação: 43800401181342480352-1; Data: 04/01/2016 13:44:00

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGF73878-4CN2;
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valter de Miranda Cavalcanti
 Titular

Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

REPUBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
 MINISTERIO DAS CIDADES
 DEPARTAMENTO NACIONAL DE TRANSITO
 CARTEIRA NACIONAL DE HABILITACAO

NOME
MARCOS AFONSO PASTORELLO

DOC. IDENTIDADE / ORG. EMISSOR / UF
9868858-7 SESP PR

CPF
064.505.249-36 DATA NASCIMENTO
12/06/1989

FILIAÇÃO
GREGORIO PASTORELLO
TEREZINHA DE JESUS DA SILVA

PERMISSÃO
 ACC CAT. HAB.
AE

Nº REGISTRO
04231827114 VALIDADE
12/11/2018 1ª HABILITAÇÃO
16/11/2007

OBSERVAÇÕES
 A

ASSINATURA DO PORTADOR
Marcos A Pastorello

LOCAL
PATO BRANCO, PR DATA EMISSÃO
23/02/2016

ASSINATURA DO EMISSOR
Marcos (RAAD) 86110403344
 PR906573348

DETRAN - PR (PARANÁ)

VÁLIDA EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL
 1248234350

PROIBIDO PLASTIFICAR
 1248234350

Handwritten marks and signatures at the bottom right of the page, including a circled 'R' and other illegible scribbles.

005948

g

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
 ESTABELIMENTO DE NOTAS - Código CAJ 08.870-9
 Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 53050-200 © www.azevedobastos.com.br - Tel: (51) 3244-5204 - Fax: (51) 3244-5204

Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.935/1994 e Art. 6º inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé

Cód. Autenticação: 43800401181342460856-1; Data: 04/01/2018 13:43:57

Seio Digital de Fiscalização Tipo Normal C - AGF73877-OGW1.
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Confira os dados do ato em: <http://seelodigital.tjpb.jus.br>

VALIDA EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL

REGISTRO GERAL: **12.660.193-0** DATA DE EXPEDIÇÃO: 23/10/2008

NOME: **MARCIANO REGIS TONUS**

FILIAÇÃO: ARI TONUS NILVA EDINA DE BONA TONUS

NATURALIDADE: GUAPOREIRS DATA DE NASCIMENTO: 04/03/1970

DOC. ORIGEM: COMARCA=PATO BARCO/PR, DA SEDE C.CAS=8581, LIVRO=27B, FOLHA=69

GPF: 582.065.230-46

CURTIBA/PR

ASSINATURA DO DIRETOR

LEI Nº 7.116 DE 29/09/83

É PROIBIDO PLASTIFICAR

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

SECRETARIA DE ESTADO DA SEGURANÇA PÚBLICA
 INSTITUTO DE IDENTIFICAÇÃO DO PARANÁ

RG: 12.660.193-0

POLEGAR DIREITO

ASSINATURA DO TITULAR

CARTEIRA DE IDENTIDADE

RESPONSÁVEL

Handwritten marks and signatures at the bottom right of the page, including a large 'R' and other illegible scribbles.

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
CNPJ 76.386.283/0001-13 NIRE 41200386470

**VIGÉSIMA PRIMEIRA ALTERAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO
 CONTRATUAL**

LUIZ AUGUSTO VARNIER, brasileiro, casado sob o regime de comunhão parcial de bens, empresário, nascido em 09/04/1961, residente e domiciliado na Rua Caramuru, 495, 2º andar, apto 106, Centro, Pato Branco-PR, CEP nº. 85.501-051, portador da Cédula de Identidade Civil RG nº. 3.148.548-7, expedida pela SSP/PR, e do CPF nº. 396.067.919-04; **MAURICIO MACIAG**, brasileiro, casado sob o regime de comunhão parcial de bens, administrador, nascido em 10/10/1982, residente e domiciliado à Rua Valentin Burile, 61, bairro Jardim Primavera, CEP 85.502-392, cidade de Pato Branco, no Estado do Paraná, portador da Cédula de Identidade Civil RG. nº. 6.794.362-7, expedida pela SSP/PR e do CPF nº. 039.087.819-73; **MARCOS AFONSO PASTORELLO**, brasileiro, solteiro, administrador, nascido em 12/06/1989, residente e domiciliado à Rua Gregório Pastorello, 95, bairro Bonatto, CEP 85.506-489, cidade de Pato Branco, no Estado do Paraná, portador da Cédula de Identidade Civil RG. nº. 9.868.858-7, expedida pela SSP/PR e do CPF nº. 064.505.249-36 e **MARCIANO REGIS TONUS**, brasileiro, casado sob o regime de comunhão parcial de bens, médico veterinário, nascido em 04/03/1970, residente e domiciliado à Rua Olindo Setti, 1420, bairro Vila Isabel, CEP 85.504-318, cidade de Pato Branco, no Estado do Paraná, portador da Cédula de Identidade Civil RG. nº. 12.660.193-0, expedida pela SSP/PR e do CPF nº. 582.065.230-49, **SÓCIOS COMPONENTES** da sociedade empresária limitada denominada **DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP**, pessoa jurídica de direito privado, com sede e foro na Cidade de Pato Branco - PR, situada à Rua José Fraron, 155 Sala 01, Bairro Fraron, CEP nº. 85.503-320, inscrita no CNPJ sob nº. 76.386.283/0001-13, Contrato Social arquivado na Junta Comercial do Estado do Paraná, sob o nº. 41200386470, por despacho em sessão de 25/08/1982, e última alteração registrada sob o nº. 20175419442, por despacho em sessão de 09/08/2017, **RESOLVEM** de comum acordo alterar e consolidar seu contrato social de acordo com as cláusulas e condições seguintes:

CLÁUSULA PRIMEIRA – OBJETO SOCIAL: O objeto social da sociedade que era:



CERTIFICO O REGISTRO EM 11/12/2017 10:12 SOB Nº 20178265942.
 PROTOCOLO: 178265942 DE 06/12/2017. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
 11704709403. NIRE: 41200386470.
 DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP

Libertad Bogus
 SECRETÁRIA-GERAL
 CURITIBA, 11/12/2017
 www.empresafacil.pr.gov.br

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
CNPJ 76.386.283/0001-13 NIRE 41200386470

**VIGÉSIMA PRIMEIRA ALTERAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO
 CONTRATUAL**

Código CNAE	Descrição das atividades
46.44-3-01	Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano
46.45-1-01	Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios
46.46-0-01	Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria
46.79-6-04	Comércio atacadista especializado de materiais de construção não especificados anteriormente
46.72-9-00	Comércio atacadista de ferragens e ferramentas
46.73-7-00	Comércio atacadista de material elétrico
46.63-0-00	Comércio atacadista de máquinas e equipamentos para uso industrial; partes e peças
25.12-8-00	Fabricação de esquadrias de metal
82.99-7-99	Outras atividades de serviços prestados principalmente às empresas não especificados anteriormente
49.30-2-02	Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, intermunicipal, interestadual e internacional
22.29-3-99	Fabricação de artefatos de material plástico para outros usos não especificados anteriormente
22.21-8-00	Fabricação de laminados planos e tubulares de material plástico Importação e exportação

Parágrafo Primeiro: A responsabilidade técnica do farmacêutico ficará restrita a área da farmácia e produtos relativos a esta.

Passa a ser:

Código CNAE	Descrição das atividades
46.44-3-01	Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano
46.45-1-01	Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalares e de laboratórios
46.46-0-01	Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria
46.79-6-04	Comércio atacadista especializado de materiais de construção não especificados anteriormente
46.72-9-00	Comércio atacadista de ferragens e ferramentas
46.73-7-00	Comércio atacadista de material elétrico
46.63-0-00	Comércio atacadista de máquinas e equipamentos para uso industrial; partes e peças
25.12-8-00	Fabricação de esquadrias de metal



CERTIFICO O REGISTRO EM 11/12/2017 10:12 SOB Nº 20178265942.
 PROTOCOLO: 178265942 DE 06/12/2017. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
 11704709403. NIRE: 41200386470.
 DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP

Libertad Bogus
 SECRETÁRIA-GERAL
 CURITIBA, 11/12/2017
www.empresafacil.pr.gov.br

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
CNPJ 76.386.283/0001-13 NIRE 41200386470

VIGÉSIMA PRIMEIRA ALTERAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO
CONTRATUAL

82.99-7-99	Outras atividades de serviços prestados principalmente às empresas não especificados anteriormente
49.30-2-02	Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, intermunicipal, interestadual e internacional
22.29-3-99	Fabricação de artefatos de material plástico para outros usos não especificados anteriormente
22.21-8-00	Fabricação de laminados planos e tubulares de material plástico
46.69-9-99	Comércio atacadista de aquecedores solares
47.59-8-99	Comércio varejista de aquecedores solares
28.21-6-01	Fabricação de aquecedores de água, alimentados por energia solar para qualquer uso
	Importação, exportação e distribuição de sistemas de aquecimento solar de água e geração de energia.

Parágrafo Primeiro: A responsabilidade técnica do farmacêutico ficará restrita a área da farmácia e produtos relativos a esta.

CLÁUSULA SEGUNDA: À vista das modificações ora ajustadas e em consonância com o que determina o art. 2.031 da lei nº. 10.406/02, os sócios resolvem, por meio deste instrumento, atualizar e consolidar o contrato social, tomando assim sem efeito, a partir desta data as cláusulas e condições contidas no contrato primitivo que, adequado às disposições da referida lei nº. 10.406/02 aplicáveis a este tipo societário, passa ter a seguinte redação:

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
CNPJ 76.386.283/0001-13 NIRE 41200386470
CONSOLIDAÇÃO CONTRATUAL

LUIZ AUGUSTO VARNIER, brasileiro, casado sob o regime de comunhão parcial de bens, empresário, nascido em 09/04/1961, residente e domiciliado na Rua Caramuru, 495, 2º andar, apto 106, Centro, Pato Branco-PR, CEP nº. 85.501-051, portador da Cédula de Identidade Civil RG nº. 3.148.548-7, expedida pela SSP/PR, e do CPF nº. 396.067.919-04; **MAURICIO MACIAG**, brasileiro, casado sob o regime de comunhão parcial de bens, administrador, nascido em 10/10/1982, residente e domiciliado à Rua Valentin Burile, 61, bairro Jardim Primavera, CEP 85.502-392, cidade de Pato Branco, no Estado do Paraná, portador da Cédula de Identidade Civil RG. nº. 6.794.362-7, expedida

CERTIFICO O REGISTRO EM 11/12/2017 10:12 SOB Nº 20178265942.
PROTOCOLO: 178265942 DE 06/12/2017. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11704709403. NIRE: 41200386470.
DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP



Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 11/12/2017
www.empresafacil.pr.gov.br

X
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
CNPJ 76.386.283/0001-13 NIRE 41200386470

**VIGÉSIMA PRIMEIRA ALTERAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO
 CONTRATUAL**

pela SSP/PR e do CPF nº. 039.087.819-73; **MARCOS AFONSO PASTORELLO**, brasileiro, solteiro, administrador, nascido em 12/06/1989, residente e domiciliado à Rua Gregório Pastorello, 95, bairro Bonatto, CEP 85.506-489, cidade de Pato Branco, no Estado do Paraná, portador da Cédula de Identidade Civil RG. nº. 9.868.858-7, expedida pela SSP/PR e do CPF nº. 064.505.249-36 e **MARCIANO REGIS TONUS**, brasileiro, casado sob o regime de comunhão parcial de bens, médico veterinário, nascido em 04/03/1970, residente e domiciliado à Rua Olindo Setti, 1420, bairro Vila Isabel, CEP 85.504-318, cidade de Pato Branco, no Estado do Paraná, portador da Cédula de Identidade Civil RG. nº. 12.660.193-0, expedida pela SSP/PR e do CPF nº. 582.065.230-49, **SÓCIOS COMPONENTES** da sociedade empresária limitada denominada **DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP**, pessoa jurídica de direito privado, com sede e foro na Cidade de Pato Branco - PR, situada à Rua José Fraron, 155 Sala 01, Bairro Fraron, CEP nº. 85.503-320, inscrita no CNPJ sob nº. 76.386.283/0001-13, Contrato Social arquivado na Junta Comercial do Estado do Paraná, sob o nº. 41200386470, por despacho em sessão de 25/08/1982, e última alteração registrada sob o nº. 20175419442, por despacho em sessão de 09/08/2017, **RESOLVEM** proceder a consolidação contratual, de acordo com as cláusulas e condições seguintes:

CLÁUSULA PRIMEIRA - NOME EMPRESARIAL: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA – EPP. **Sede, Foro e endereço:** estabelecida na Cidade de Pato Branco - PR, na Rua José Fraron, 155 Sala 01 Bairro Fraron, CEP nº. 85.503-320, **Prazo de Duração:** Indeterminado. **Início de Atividades:** 25/08/1982.

CLÁUSULA SEGUNDA – OBJETO SOCIAL: O Objeto Social consiste em:

Código CNAE	Descrição das atividades
46.44-3-01	Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano
46.45-1-01	Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalares e de laboratórios
46.46-0-01	Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria
46.79-6-04	Comércio atacadista especializado de materiais de construção não especificados anteriormente
46.72-9-00	Comércio atacadista de ferragens e ferramentas
46.73-7-00	Comércio atacadista de material elétrico






CERTIFICO O REGISTRO EM 11/12/2017 10:12 SOB Nº 20178265942.
 PROTOCOLO: 178265942 DE 06/12/2017. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
 11704709403. NIRE: 41200386470.
 DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP

Libertad Bogus
 SECRETÁRIA-GERAL
 CURITIBA, 11/12/2017
 www.empresafacil.pr.gov.br

X



DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
CNPJ 76.386.283/0001-13 NIRE 41200386470

**VIGÉSIMA PRIMEIRA ALTERAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO
 CONTRATUAL**

46.63-0-00	Comércio atacadista de máquinas e equipamentos para uso industrial; partes e peças
25.12-8-00	Fabricação de esquadrias de metal
82.99-7-99	Outras atividades de serviços prestados principalmente às empresas não especificados anteriormente
49.30-2-02	Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, intermunicipal, interestadual e internacional
22.29-3-99	Fabricação de artefatos de material plástico para outros usos não especificados anteriormente
22.21-8-00	Fabricação de laminados planos e tubulares de material plástico
46.69-9-99	Comércio atacadista de aquecedores solares
47.59-8-99	Comércio varejista de aquecedores solares
28.21-6-01	Fabricação de aquecedores de água, alimentados por energia solar para qualquer uso
	Importação, exportação e distribuição de sistemas de aquecimento solar de água e geração de energia.

Parágrafo Primeiro: A responsabilidade técnica do farmacêutico ficará restrita a área da farmácia e produtos relativos a esta.

CLÁUSULA TERCEIRA - CAPITAL SOCIAL: R\$ 400.000,00 (Quatrocentos mil Reais), totalmente integralizados em moeda corrente do país, divididos em 400.000 (quatrocentas mil) quotas de R\$ 1,00 (um real) cada, ficando assim distribuídas entre os sócios:

Sócios	Cotas	Valor (R\$)	%
LUIZ AUGUSTO VARNIER	100.000	100.000,00	25,00%
MAURICIO MACIAG	100.000	100.000,00	25,00%
MARCOS AFONSO PASTORELLO	100.000	100.000,00	25,00%
MARCIANO REGIS TONUS	100.000	100.000,00	25,00%
Total	400.000	400.000,00	100,00%

CLÁUSULA QUARTA - DAS QUOTAS: As quotas são indivisíveis e não poderão ser cedidas ou transferidas a terceiros sem o consentimento do outro sócio, a quem fica assegurado, em igualdade de condições e preço, o direito de



CERTIFICO O REGISTRO EM 11/12/2017 10:12 SOB Nº 20178265942.
 PROTOCOLO: 178265942 DE 06/12/2017. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
 11704709403. NIRE: 41200386470.
 DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP

Libertad Bogus
 SECRETÁRIA-GERAL
 CURITIBA, 11/12/2017
 www.empresafacil.pr.gov.br

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
CNPJ 76.386.283/0001-13 NIRE 41200386470

**VIGÉSIMA PRIMEIRA ALTERAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO
CONTRATUAL**

preferência para sua aquisição se postas à venda, formalizando, se realizada a cessão delas, a alteração contratual pertinente.

CLÁUSULA QUINTA - DA ADMINISTRAÇÃO: A responsabilidade de cada sócio é restrita ao valor de suas quotas, mas todos respondem solidariamente pela integralização do capital social.

Parágrafo Primeiro: a administração da sociedade caberá aos sócios, **LUIZ AUGUSTO VARNIER, MAURÍCIO MACIAG, MARCOS AFONSO PASTORELLO e MARCIANO REGIS TONUS** já qualificados acima, com poderes e atribuições de uso do nome comercial, individualmente bem como dispensados de caução vedados, no entanto, o uso do nome empresarial em atividades estranhas ao interesse social ou assumir obrigações seja em favor de qualquer dos quotistas ou de terceiros, bem como onerar ou alienar bens imóveis da sociedade, sem autorização do outro sócio.

Parágrafo Segundo: Os sócios administradores farão jus às retiradas mensais a título de **PRO-LABORE**, a serem fixadas de comum acordo.

CLÁUSULA SEXTA - A sociedade poderá ser administrada por pessoas que não façam parte do quadro societário da empresa e que sua nomeação, bem como, sua destituição, será formalizada e efetivada através de alteração contratual, assinada por todos os sócios, devidamente arquivada na Junta Comercial do Estado, ficando dispensada a realização de reuniões específicas para tal fim.

CLÁUSULA SÉTIMA: Os administradores declaram sob as penas da lei, de que não estão impedidos de exercerem a administração da sociedade, por lei especial, ou em virtude de condenação criminal, ou por se encontrarem sob os efeitos dela, a pena que vede, ainda que temporariamente o acesso a cargos públicos, ou por crime falimentar, de prevaricação, suborno concussão, peculato, ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, fé pública ou propriedade.

CLÁUSULA OITAVA: Ao término de cada exercício social, em 31 de dezembro, os administradores prestarão contas justificadas de sua administração, procedendo à elaboração do inventário, do balanço patrimonial e do balanço de resultados econômico, cabendo aos sócios, na proporção de suas quotas, os



CERTIFICO O REGISTRO EM 11/12/2017 10:12 SOB Nº 20178265942.
PROTOCOLO: 178265942 DE 06/12/2017. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11704709403. NIRE: 41200386470.
DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP

Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 11/12/2017
www.empresafacil.pr.gov.br

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
CNPJ 76.386.283/0001-13 NIRE 41200386470

**VIGÉSIMA PRIMEIRA ALTERAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO
 CONTRATUAL**

lucros ou perdas apurados ou ainda mantidos em reservas para futuras destinações.

Parágrafo Único: Nos quatro meses seguintes ao término do exercício social, ou seja, após 31 (trinta e um) de dezembro de cada ano, os sócios deliberarão sobre as contas e designarão um novo administrador (es) quando for o caso.

CLÁUSULA NONA - DISTRIBUIÇÃO DE LUCROS: Os sócios entendem que é conveniente para o bom andamento da sociedade, e desde já deixam definido que as participações nos lucros poderão ser desproporcionais às participações de cada sócio no capital social. Para deliberar sobre os valores e percentuais, os sócios realizarão reuniões anuais, nas quais serão discutidos os valores dos lucros que caberão a cada sócio, os quais serão registrados em Ata com a assinatura de todos os sócios.

CLÁUSULA DÉCIMA: Falecendo ou interditado qualquer sócio, a sociedade continuará suas atividades com os herdeiros, sucessores e o incapaz. Não sendo possível ou inexistindo interesse destes ou do(s) sócio(s) remanescente(s), o valor de seus haveres será apurado e liquidado com base na situação patrimonial da sociedade, à data da resolução, verificada em balanço especialmente levantado.

Parágrafo Único: O mesmo procedimento será adotado em outros casos em que a sociedade se resolva em relação a seu sócio.

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA: A sociedade poderá a qualquer tempo, abrir ou fechar filial ou outra dependência, mediante alteração contratual assinada por todos os sócios.

CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA: As deliberações sociais serão tomadas em reunião de sócios, cujo quorum de instalação e de decisão será pela maioria simples do capital social, nos casos em que a lei não exigir quorum maior.

CLÁUSULA DÉCIMA TERCEIRA: A reunião de sócios será convocada pelo Administrador, com 10 (dez) dias de antecedência, mediante a expedição de carta convocatória, em local, data, à hora e a pauta da reunião, para os endereços dos sócios, que para esse fim, depositarem na sede da sociedade.

CLÁUSULA DÉCIMA QUARTA: Fica eleito o foro da Comarca de Pato Branco, Estado do Paraná, para dirimirem eventuais dúvidas deste instrumento.



CERTIFICO O REGISTRO EM 11/12/2017 10:12 SOB Nº 20178265942.
 PROTOCOLO: 178265942 DE 06/12/2017. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
 11704709403. NIRE: 41200386470.
 DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP

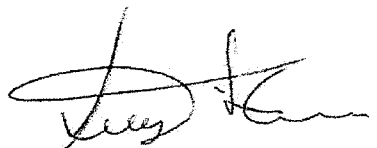
Libertad Bogus
 SECRETÁRIA-GERAL
 CURITIBA, 11/12/2017
 www.empresafacil.pr.gov.br

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
CNPJ 76.386.283/0001-13 NIRE 41200386470

VIGÉSIMA PRIMEIRA ALTERAÇÃO E CONSOLIDAÇÃO
CONTRATUAL

E, por assim estarem justos e contratados, lavram, datam e assinam o presente instrumento, em uma via, que se obrigam fielmente por si e por seus herdeiros a cumpri-lo em todos os seus termos.

Pato Branco/PR, 29 de novembro de 2017.




LUIZ AUGUSTO VARNIER

1º OFÍCIO



MAURICIO MACIAG

1º OFÍCIO



MARCOS AFONSO PASTORELLO

1º OFÍCIO



MARCIANO REGIS TONUS

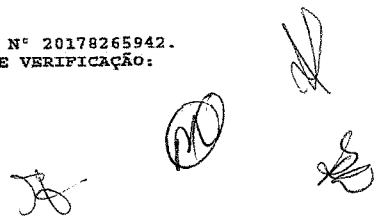
1º OFÍCIO

CERTIFICO O REGISTRO EM 11/12/2017 10:12 SOB Nº 20178265942.
PROTOCOLO: 178265942 DE 06/12/2017. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11704709403. NIRE: 41200386470.

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP



Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 11/12/2017
www.empresafacil.pr.gov.br



005957
eg

1º OFÍCIO DE NOTAS DE PATO BRANCO | BEL. MAURONEY AP. DE ANDRADE
RUA TAPAJÓS, 50 - CEP 85501-045 - FONE: (41) 3025-5455 | NOTÁRIO
PATO BRANCO - PARANÁ

Reconheço a(s) firma(s) de:
LUIZ AUGUSTO VARNIER.....
MAURICIO MACIAS.....
MARCOS AFONSO PASTORELLO.....
por SEMELHANÇA.
Em testemunho da verdade.
PATO BRANCO, 30 de Novembro de 2017
JANE SALETE DONDEI
FUNARPEN - SELO DIGITAL
Nº:6hQC7.9HrYH.NTwr'd - 5tCzs : sAqjb
Consulte em: www.funarpen.com.br

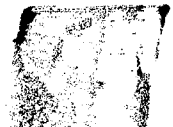
1º OFÍCIO DE NOTAS DE PATO BRANCO | BEL. MAURONEY AP. DE ANDRADE
RUA TAPAJÓS, 50 - CEP 85501-045 - FONE: (41) 3025-5455 | NOTÁRIO
PATO BRANCO - PARANÁ

Reconheço a(s) firma(s) de:
MARCIANO REGIS TORUS.....
por SEMELHANÇA.
Em testemunho da verdade.
PATO BRANCO, 30 de Novembro de 2017
JANE SALETE DONDEI
FUNARPEN - SELO DIGITAL
Nº:LhQC7.9HrCU. s5oqR - E7RBo. sifwz
Consulte em: www.funarpen.com.br



CERTIFICO O REGISTRO EM 11/12/2017 10:12 SOB Nº 20178265942.
PROTOCOLO: 178265942 DE 06/12/2017. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11704709403. NIRE: 41200386470.
DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP

Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 11/12/2017
www.empresafacil.pr.gov.br



Handwritten initials and marks, including a circled '20' and a signature.

DECLARAÇÃO DE CONTA CORRENTE PESSOA JURÍDICA

**CONSÓRCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE CONIMS
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 33/2018**

Eu, MAURICIO MACIAG, responsável pela empresa DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA, declaro para fins de pagamento, em caso de contratação referente ao Pregão nº 33/2018 que esta empresa possui conta corrente pessoa jurídica no mesmo CNPJ habilitado para este pregão, conforme dados abaixo:

RAZÃO SOCIAL DA EMPRESA: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA.

ENDEREÇO: RUA JOSÉ FRARON, 155, SALA 01, BAIRRO FRARON, CEP: 85.503-320, PATO BRANCO - PR

CNPJ: 76.386.283-0001/13

TELEFONE: (46) 3224 3767

EMAIL: licitacao@dimeva.com.br

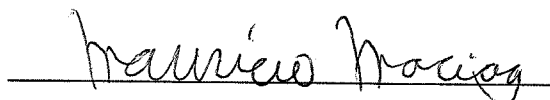
CONTATO: MAURICIO MACIAG

BANCO: CAIXA ECONÔMICA FEDERAL

AGÊNCIA: 0602

CONTA CORRENTE: 1673-7

Pato Branco, 20 de Novembro de 2018.

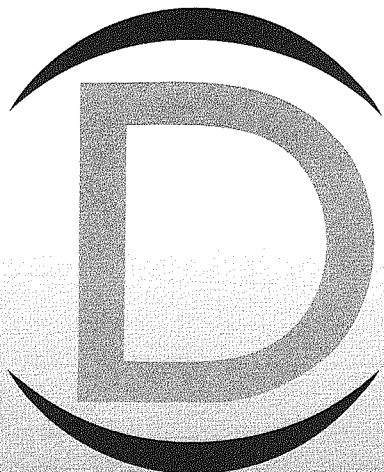


DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA

MAURICIO MACIAG/ SÓCIO- ADMINISTRADOR

CPF: 039.087.819-73

RG: 6.794.362-7



76.386.283/0001-13

DIMEVA DISTRIBUIDORA
E IMPORTADORA LTDA

RUA JOSÉ FRARON, 155 - SALA 01
FRARON - CEP 85.503-320

PATO BRANCO

PR

TERMO DE INDICAÇÃO DO PREPOSTO RESPONSÁVEL PELA EXECUÇÃO DO CONTRATO DE FORNECIMENTO

CONSÓRCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE CONIMS PREGÃO ELETRÔNICO Nº 33/2018


Por este instrumento a empresa DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA, inscrita no CNPJ sob o nº 76.386.283/0001-13, Inscrição Estadual sob nº 3160386206 Inscrição Municipal sob nº 800978, com sede na Rua José Fraron, nº 155, sala 01, Bairro Fraron, CEP: 85.503-320, e-mail: licitacao@dimeva.com.br, fone: (46) 3224 3767, Pato Branco – PR, representada neste ato por seu representante legal, o Sr.(a) Mauricio Maciag, portador(a) do documento de identidade RG nº 6.794.362-7 emitido pela SSP/PR e do CPF nº 039.087.819-73, nomeia e constitui a (s) pessoa (s) abaixo relacionada (s) como responsável (is) para acompanhar a execução do fornecimento de medicamentos: Daniela Regina da Silva

Devendo proceder conforme poderes e deveres, estabelecidos a seguir:
Acompanhar a execução da Ata de Registro de Preços, assim como proceder às ações necessárias ao seu cumprimento, tais como: a) receber e assinar em nome da empresa ordens de fornecimento emitidas; b) acompanhar a entrega dos produtos solicitados; c) receber e assinar em nome da empresa o Atestado de Recebimento e Aprovação; d) receber e assinar em nome da empresa notificações solicitando a troca de materiais/produtos recusados ou a complementação nas quantidades solicitadas nas ordens de fornecimento; e) receber reclamações de produtos vencidos ou incompletos e providenciar a sua substituição; f) entregar em nome da empresa os atestados de recebimento e aprovação e as notas fiscais decorrentes de fornecimentos realizados; g) receber e assinar em nome da empresa notificações de qualquer natureza recebidas e relacionadas ao fornecimento dos materiais/produtos constantes na Ata de Registro de Preços; e h) proceder a todos os demais atos necessários ao cumprimento das obrigações contidas no Edital de Pregão acima identificado e em seus Anexos e na Ata de Registro de Preços:

Pato Branco, 20 de Novembro de 2018.


DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA

DANIELA REGINA DA SILVA/ FARMACÊUTICA
CPF: 073.727.029-25
RG: 10.817.667-9


DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA
MAURICIO MACIAG/ SÓCIO- ADMINISTRADOR
CPF: 039.087.819-73
RG: 6.794.362-7



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

OFÍCIO DO DISTRIBUIDOR E ANEXOS DA COMARCA DE PATO BRANCO - PARANÁ

Travessa Goiás, 55 - Cx. Postal 01 - Centro
CNPJ: 08.283.233/0001-50
Telefax: (46) 3224-2414
E-mail: cartoriodistribuidorpb@gmail.com
85505-005 - Pato Branco - Paraná

TITULAR: DIRSO ANTONIO VERONESE
JURAMENTADOS: DILMAR ALUIZIO VERONESE
JULIANO VERONESE

Certidão Negativa

Certifico, a pedido de parte interessada, que revendo os livros e arquivos de distribuição de FALÊNCIA E CONCORDATA, sob minha guarda neste cartório, verifiquei **NÃO CONSTAR** nenhum registro em andamento contra:

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA

CNPJ 76.386.283/0001-13, no período compreendido desde 14/12/1960, data de instalação deste cartório, até a presente data.



PATO BRANCO/PR, 07 de Novembro de 2018

DILMAR ALUIZIO VERONESE



CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS - 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Rua: João de Deus, nº 100 - Centro - Pato Branco - Paraná - CEP: 85505-005 - Fone: (46) 3224-2414

Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. Vº da Lei Federal 5.076/1966 e Art. 8º Inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cod. Autenticação: 43800811181546090852-1; Data: 08/11/2018 15:46:48

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHR8-762-BUAX
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Confira os dados do ato em: <https://selodigital.trib-jus.br>

Bea Vitor da Mota Conceição
Titular

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

OFÍCIO DO DISTRIBUIDOR E ANEXOS DA COMARCA DE PATO BRANCO - PARANÁ

Travessa Goiás, 55 - Cx. Postal 01 - Centro
CNPJ: 08.283.233/0001-50
Telefax: (46) 3224-2414
E-mail: cartoriodistribuidorpb@gmail.com
85505-005 - Pato Branco - Paraná

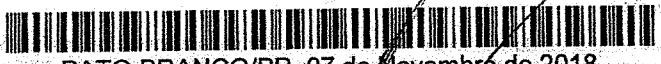
TITULAR: DIRSO ANTONIO VERONESE
JURAMENTADOS: DILMAR ALUIZIO VERONESE
JULIANO VERONESE

Certidão Negativa

Certifico, a pedido de parte interessada, que revendo os livros e arquivos de distribuição de RECUPERAÇÃO JUDICIAL E EXTRAJUDICIAL, sob minha guarda neste cartório, verifiquei NÃO CONSTAR nenhum registro em andamento contra:

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA

CNPJ 76.386.283/0001-13, no período compreendido desde 14/12/1960, data de instalação deste cartório, até a presente data.



PATO BRANCO/PR, 07 de Novembro de 2018

DILMAR ALUIZIO VERONESE



CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
 FUNDADO EM 1914 - RUA JOSÉ DE ALMEIDA, 110 - PATO BRANCO - PARANÁ - CEP: 85505-005
Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 9º e 10º do Lei 8.036 de 1990 e Art. 6º do Art. 4º da Lei Especial 8.712/2008 alterada e corrigida em seu todo, O referido é verdadeiro. Dou fé do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.
Cód. Autenticação: 4380081181547400615-1; Data: 08/11/2018 15:47:56
 Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHR51765-8RE1;
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23
 Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tpb.jus.br>



TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO

Entidade: **DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP**
 Período da Escrituração: **01/01/2017 a 31/12/2017** CNPJ: **76.386.283/0001-13**
 Número de Ordem do Livro: **6**
 Período Selecionado: **01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017**

TERMO DE ABERTURA

Nome Empresarial	DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
NIRE	41200386470
CNPJ	76.386.283/0001-13
Número de Ordem	6
Natureza do Livro	DIÁRIO
Município	Pato Branco
Data do arquivamento dos atos constitutivos	22/06/2002
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária	
Data de encerramento do exercício social	31/12/2017
Quantidade total de linhas do arquivo digital	107355

TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial	DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
Natureza do Livro	DIÁRIO
Número de ordem	6
Quantidade total de linhas do arquivo digital	107355
Data de início	01/01/2017
Data de término	31/12/2017

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 65.92.9D.48.12.82.BC.52.A9.04.18.94.F9.66.EC.28.C2.47.7F.D1-1, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.0 do Visualizador

005963

eg

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP

Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017

CNPJ: 76.386.283/0001-13

Número de Ordem do Livro: 6

Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
ATIVO	R\$ 4.791.531,05	R\$ 5.778.941,02
CIRCULANTE	R\$ 4.423.207,28	R\$ 5.525.321,16
DISPONÍVEL	R\$ 885.441,67	R\$ 1.409.765,34
CAIXA	R\$ 474.426,67	R\$ 740.116,33
DEPÓSITOS BANCÁRIOS A VISTA	R\$ 267.240,33	R\$ 119.646,96
APLICAÇÃO FINANCEIRA	R\$ 143.774,67	R\$ 550.002,05
CLIENTES	R\$ 905.823,27	R\$ 1.357.491,54
DUPLICATAS A RECEBER	R\$ 905.823,27	R\$ 1.357.491,54
CRÉDITOS	R\$ 1.374.015,91	R\$ 890.016,46
ADIANTAMENTOS	R\$ 1.345.578,70	R\$ 869.278,29
TRIBUTOS A RECUPERAR	R\$ 28.437,21	R\$ 20.738,17
ESTOQUES	R\$ 1.257.926,43	R\$ 1.868.047,82
ESTOQUES	R\$ 1.257.926,43	R\$ 1.868.047,82
NÃO CIRCULANTE	R\$ 368.323,77	R\$ 253.619,86
CREDITOS	R\$ 23.609,51	R\$ 18.544,70
IMPOSTOS A RECUPERAR	R\$ 23.609,51	R\$ 18.544,70
INVESTIMENTOS	R\$ 4.567,37	R\$ 13.057,69
CONSÓRCIOS	R\$ 4.074,37	R\$ 12.280,69
APLICACOES FINANCEIRAS	R\$ 493,00	R\$ 777,00
IMOBILIZADO	R\$ 340.146,89	R\$ 222.017,47
IMOBILIZADO	R\$ 387.613,51	R\$ 307.943,51
(-) (-) DEPRECIÇÃO	R\$ (47.466,62)	R\$ (85.926,04)
PASSIVO	R\$ 4.791.531,05	R\$ 5.778.941,02
CIRCULANTE	R\$ 2.964.746,42	R\$ 2.757.116,10
FORNECEDORES	R\$ 2.649.159,64	R\$ 2.575.159,41
FORNECEDORES	R\$ 2.649.159,64	R\$ 2.575.159,41
OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS	R\$ 1.477,96	R\$ 109.217,95
IMPOSTOS A PAGAR	R\$ 1.477,96	R\$ 109.217,95
OBRIGAÇÕES TRABALHISTAS	R\$ 293.619,94	R\$ 68.959,72
SALARIOS A PAGAR	R\$ 316.508,70	R\$ 36.942,78
PROVISÕES	R\$ (22.888,76)	R\$ 32.016,94
OUTRAS OBRIGAÇÕES	R\$ 20.488,88	R\$ 3.779,02

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 65.92.9D.48.12.82.BC.52.A9.04.18.94.F9.66.EC.28.C2.47.7F.D1-1, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.0 do Visualizador

BALANÇO PATRIMONIAL

Entidade: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 76.386.283/0001-13
Número de Ordem do Livro: 6
Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
ADIANTAMENTOS DE CLIENTES	R\$ 20.488,88	R\$ 3.779,02
NÃO CIRCULANTE	R\$ 1.228.881,75	R\$ 950.864,47
INTITUIÇÕES FINANCEIRAS	R\$ 1.228.881,75	R\$ 950.864,47
EMPRESTIMOS	R\$ 1.045.618,98	R\$ 810.848,40
FINANCIAMENTOS	R\$ 183.262,77	R\$ 140.016,07
PATRIMÔNIO LÍQUIDO	R\$ 597.902,88	R\$ 2.070.960,45
CAPITAL SOCIAL	R\$ 400.000,00	R\$ 400.000,00
CAPITAL SOCIAL	R\$ 400.000,00	R\$ 400.000,00
RESERVAS	R\$ (0,00)	R\$ 197.902,88
RESERVA DE LUCROS	R\$ (0,00)	R\$ 197.902,88
RESULTADO DO EXERCÍCIO/PREJUÍZOS ACUMULADOS	R\$ 197.902,88	R\$ 1.473.057,57
LUCROS E PREJUÍZOS DO EXERCÍCIO	R\$ 197.902,88	R\$ 1.473.057,57

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 65.92.9D.48.12.82.BC.52.A9.04.18.94.F9.66.EC.28.C2.47.7F.D1-1, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.0 do Visualizador

005965
cg

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO



Entidade: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 76.386.283/0001-13
 Número de Ordem do Livro: 6
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Descrição	Valor da última DRE	Valor
RECEITA OPERACIONAL BRUTA	R\$ 14.615.760,53	R\$ 13.837.591,02
Vendas de Mercadorias	R\$ 14.615.760,53	R\$ 13.837.591,02
(-) (-) DEDUÇÕES DA RECEITA BRUTA	R\$ (1.782.321,80)	R\$ (1.444.287,67)
(-) (-) VENDAS CANCELADAS	R\$ (469.251,77)	R\$ (415.189,78)
(-) (-) Devolução de Vendas M.I.	R\$ (469.251,77)	R\$ (415.189,78)
(-) IMPOSTOS INCIDENTES SOBRE VENDAS	R\$ (1.313.070,03)	R\$ (1.029.097,89)
(-) (-) COFINS	R\$ (318.727,32)	R\$ (181.409,04)
(-) (-) ICMS	R\$ (879.046,81)	R\$ (805.756,08)
(-) (-) ICMS Substituição Tributária	R\$ (46.098,24)	R\$ (2.619,45)
(-) (-) PIS	R\$ (69.197,66)	R\$ (39.313,32)
(=) RECEITA OPERACIONAL LIQUIDA	R\$ 12.833.438,73	R\$ 12.393.303,35
(-) (-) CUSTO DOS PRODUTOS/MERCADORIAS/SERVICOS	R\$ (10.082.522,01)	R\$ (7.602.054,40)
(-) (-) COFINS S/ Compras	R\$ 263.516,25	R\$ (0,00)
(-) Devoluções de Compras de Mercadorias	R\$ 28.093,03	R\$ 35.888,08
(-) Estoque Final	R\$ 3.152.672,24	R\$ 19.384.121,74
(-) ICMS S/ Compras	R\$ 822.176,18	R\$ 757.856,76
(-) (-) PIS S/ Compras	R\$ 57.256,17	R\$ (0,00)
(-) Compra Mercadorias Revenda	R\$ (12.395.623,23)	R\$ (9.005.920,63)
(-) Estoque Inicial	R\$ (2.010.612,65)	R\$ (18.774.000,35)
(=) LUCRO BRUTO	R\$ 2.750.916,72	R\$ 4.791.248,95
(-) (+/-) DESPESAS OPERACIONAIS	R\$ (2.043.453,97)	R\$ (2.198.626,64)
(-) ADMINISTRATIVAS	R\$ (491.647,96)	R\$ (833.746,47)
(-) 13º Salário	R\$ (4.202,18)	R\$ (42.716,77)
(-) Alimentação do Trabalhador	R\$ (0,00)	R\$ (19.212,94)
(-) Assistência Médica e Social	R\$ (0,00)	R\$ (640,00)
(-) Contribuição Sindical	R\$ (443,00)	R\$ (0,00)
(-) Férias	R\$ (16.645,07)	R\$ (67.351,72)
(-) FGTS	R\$ (15.189,04)	R\$ (28.593,37)
(-) Horas Extras	R\$ (87,83)	R\$ (986,67)
(-) Indenizações e Aviso Prévio	R\$ (0,00)	R\$ (4.825,81)
(-) INSS	R\$ (79.547,11)	R\$ (120.649,01)
(-) Medicina do Trabalho	R\$ (508,18)	R\$ (1.090,00)
(-) Plano de Saúde	R\$ (997,44)	R\$ (3.156,43)
(-) Pró Labore	R\$ (114.780,00)	R\$ (143.436,00)

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 65.92.9D.48.12.82.BC.52.A9.04.18.94.F9.66.EC.28.C2.47.7F.D1-1, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.0 do Visualizador

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO

Entidade: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 76.386.283/0001-13
 Número de Ordem do Livro: 6
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Descrição	Valor da última DRE	Valor
(-) Salários e Ordenados	R\$ (187.298,80)	R\$ (301.030,89)
(-) Treinamento	R\$ (3.617,47)	R\$ (645,28)
(-) Uniformes	R\$ (1.512,00)	R\$ (11.927,00)
Amostras	R\$ 5.213,96	R\$ 1.029,92
(-) Confraternizações	R\$ (4.077,58)	R\$ (5.381,41)
(-) Hospedagem	R\$ (4.050,99)	R\$ (40.089,20)
(-) Propaganda	R\$ (10.929,49)	R\$ (14.591,28)
(-) Viagens Terrestres	R\$ (52.975,74)	R\$ (28.452,61)
(-) COM VEICULOS	R\$ (72.270,96)	R\$ (173.169,49)
(-) Combustíveis e Lubrificantes	R\$ (52.361,30)	R\$ (96.146,47)
(-) Depreciação de Veículos	R\$ (0,00)	R\$ (35.035,62)
(-) Locação de Veículos	R\$ (0,00)	R\$ (288,00)
(-) Manutenção de Veículos	R\$ (12.484,48)	R\$ (21.277,18)
(-) Multas	R\$ (498,93)	R\$ (3.168,25)
(-) Seguros de Veículos	R\$ (6.926,25)	R\$ (17.253,97)
(-) GERAIS	R\$ (1.305.199,54)	R\$ (1.100.975,98)
(-) Água e Esgoto	R\$ (2.357,73)	R\$ (2.148,60)
(-) Aluguéis e Condomínios	R\$ (22.150,00)	R\$ (51.772,00)
(-) Anuidades	R\$ (12.279,29)	R\$ (2.500,58)
(-) Assessoria-Administrativa	R\$ (282.522,13)	R\$ (37.104,90)
(-) Assessoria-Contábil	R\$ (57.240,00)	R\$ (57.333,33)
(-) Assessoria-Jurídica	R\$ (7.040,00)	R\$ (22.374,00)
(-) Bens de Pequeno Valor	R\$ (319,01)	R\$ (3.941,34)
(-) Brindes Concedidos	R\$ (24.548,68)	R\$ (3.606,15)
(-) Certificado Digital	R\$ (185,00)	R\$ (581,00)
(-) Coleta de Resíduos	R\$ (1.628,00)	R\$ (573,00)
(-) Comissões e Corretagens	R\$ (344.713,58)	R\$ (466.969,94)
(-) Correios	R\$ (7.725,02)	R\$ (7.200,53)
(-) Depreciações	R\$ (9.555,17)	R\$ (3.423,80)
(-) Desp. com Consulta de Crédito	R\$ (1.866,69)	R\$ (5.323,13)
(-) Despesas com Cartório	R\$ (6.914,61)	R\$ (4.016,57)
(-) Energia Elétrica	R\$ (6.637,97)	R\$ (6.139,11)
(-) Entidades e Associações	R\$ (2.500,00)	R\$ (668,83)
(-) Fretes e Carretos	R\$ (300.632,51)	R\$ (251.540,85)

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 65.92.9D.48.12.82.BC.52.A9.04.18.94.F9.66.EC.28.C2.47.7F.D1-1, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.0 do Visualizador

005967
eg

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO

Entidade: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 76.386.283/0001-13
 Número de Ordem do Livro: 6
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Descrição	Valor da última DRE	Valor
(-) Impostos e Taxas	R\$ (14.363,74)	R\$ (53.717,35)
(-) Lanches, Refeições, Copa e Cozinha	R\$ (6.838,13)	R\$ (25.623,55)
(-) Licitação	R\$ (0,00)	R\$ (1.950,95)
(-) Limpeza e Conservação	R\$ (2.349,86)	R\$ (1.430,93)
(-) Locação de Máquinas e Equipamentos	R\$ (0,00)	R\$ (838,00)
(-) Manutenção de Máquinas e Equipamentos	R\$ (0,00)	R\$ (11.936,28)
(-) Manutenção de Móveis e Utensílios	R\$ (81.379,94)	R\$ (381,50)
(-) Manutenção e Reparos	R\$ (19,90)	R\$ (17.050,39)
(-) Material de Expediente	R\$ (30.894,62)	R\$ (12.585,71)
(-) Prejuízo com Perdas e Recebimento	R\$ 1.748,72	R\$ (0,00)
(-) Prov. de C. de Liq. Duvidosa	R\$ (34.689,21)	R\$ (9.998,65)
(-) Revistas e Publicações	R\$ (2.593,00)	R\$ (255,00)
(-) Segurança e Vigilância	R\$ (5.703,70)	R\$ (4.282,71)
(-) Seguros de Bens	R\$ (7.893,25)	R\$ (0,00)
(-) Softwares	R\$ (14.273,35)	R\$ (17.002,36)
(-) Telecomunicações	R\$ (15.134,17)	R\$ (16.704,94)
(-) DESPESAS FINANCEIRAS	R\$ (219.007,02)	R\$ (147.205,93)
(-) Descontos Concedidos	R\$ (20.741,64)	R\$ (17.154,59)
(-) Despesas Bancárias Diversas	R\$ (51.809,68)	R\$ (19.801,59)
(-) Encargos Sobre Empréstimos e Financiamentos	R\$ (77.062,52)	R\$ (102.271,96)
(-) Juros Pagos ou Incorridos	R\$ (66.540,74)	R\$ (852,56)
(-) Variações Cambiais Passivas	R\$ (2.852,44)	R\$ (7.125,23)
(-) RECEITAS FINANCEIRAS	R\$ 65.006,39	R\$ 75.776,59
Descontos Obtidos	R\$ 33.583,44	R\$ 35.975,24
Juros Recebidos	R\$ 17.160,68	R\$ 21.878,21
Receitas Aplicações Financeiras	R\$ 14.262,27	R\$ 17.923,14
(-) DESPESAS TRIBUTARIAS	R\$ (20.334,88)	R\$ (19.305,36)
(-) Impostos e Taxas Diversas	R\$ (8.632,18)	R\$ (14.697,40)
(-) IOF e IOC	R\$ (6.041,50)	R\$ (539,01)
(-) IPVA	R\$ (5.661,20)	R\$ (4.068,95)
(=) LUCRO OPERACIONAL LIQUIDO	R\$ 707.462,75	R\$ 2.592.622,31
(-) OUTROS RESULTADOS OPERACIONAIS	R\$ 1.020,34	R\$ (7.976,03)
(-) OUTRAS DESPESAS OPERACIONAIS	R\$ 1.020,34	R\$ (7.976,03)
(-) Brindes e Doações	R\$ (0,00)	R\$ (3.686,80)

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 65.92.9D.48.12.82.BC.52.A9.04.18.94.F9.66.EC.28.C2.47.7F.D1-1, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.0 do Visualizador

Página 3 de 4

[Handwritten signatures and marks]

DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO

Entidade: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 76.386.283/0001-13
Número de Ordem do Livro: 6
Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

Descrição	Valor da última DRE	Valor
(-) Multas Fiscais	R\$ (0,00)	R\$ (583,13)
Bonificação Recebida	R\$ (0,00)	R\$ 162,90
(-) Outras Receitas Não Operacionais	R\$ 1.020,34	R\$ (0,00)
(-) Vendas do Ativo Imobilizado	R\$ (0,00)	R\$ (3.869,00)
RESULTADO ANTES DA CS E IR	R\$ 708.483,09	R\$ 2.584.646,28
(-) PROVISÃO PARA CONTRIBUIÇÃO SOCIAL	R\$ (222.688,24)	R\$ (415.571,09)
(-) PROVISAO PARA IMPOSTOS	R\$ (222.688,24)	R\$ (415.571,09)
(=) LUCRO LIQUIDO DO EXERCICIO	R\$ 485.794,85	R\$ 2.169.075,19

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número 65.92.9D.48.12.82.BC.52.A9.04.18.94.F9.66.EC.28.C2.47.7F.D1-1, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.0 do Visualizador

Página 4 de 4

DADOS DAS ASSINATURAS



Entidade: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 76.386.283/0001-13
 Número de Ordem do Livro: 6

Qualificação do Assinante	Pessoa Jurídica (e-CNPJ ou e-PJ)
Tipo do Certificado	Pessoa Jurídica
CPF / CNPJ	396.067.919-04
Nº de Série do Certificado	7923362390596557859
Nome do Signatário	DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP:76386283000113
Autoridade Certificadora Emissora	AC DOCCLOUD RFB
Validade	13/09/2017 a 13/09/2018
Qualificação do Assinante	Contador
Tipo do Certificado	Pessoa Física
CPF / CNPJ	004.794.789-61
Nº de Série do Certificado	61573281050902315535240390172941591176
Nome do Signatário	RICARDO CESAR VIGNAGA:00479478961
Autoridade Certificadora Emissora	AC Instituto Fenacon RFB G2
Validade	25/04/2016 a 24/04/2019

MINISTÉRIO DA FAZENDA
SECRETARIA DA RECEITA FEDERAL DO BRASIL
SISTEMA PÚBLICO DE ESCRITURAÇÃO DIGITAL – Sped

Versão: 5.0.0

RECIBO DE ENTREGA DE ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL DIGITAL

IDENTIFICAÇÃO DO TITULAR DA ESCRITURAÇÃO

NIRE 41200386470	CNPJ 76.386.283/0001-13	
NOME EMPRESARIAL DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP		

IDENTIFICAÇÃO DA ESCRITURAÇÃO

FORMA DA ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL Livro Diário	PERÍODO DA ESCRITURAÇÃO 01/01/2017 a 31/12/2017
NATUREZA DO LIVRO DIÁRIO	NÚMERO DO LIVRO 6
IDENTIFICAÇÃO DO ARQUIVO (HASH) 65.92.9D.48.12.82.BC.52.A9.04.18.94.F9.66.EC.28.C2.47.7F.D1	

ESTE LIVRO FOI ASSINADO COM OS SEGUINTE CERTIFICADOS DIGITAIS:

QUALIFICAÇÃO DO SIGNATARIO	CPF/CNPJ	NOME	Nº SÉRIE DO CERTIFICADO	VALIDADE	RESPONSÁVEL LEGAL
Pessoa Jurídica (e-CNPJ ou e-PJ)	76386283000113	DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP:76386283000113	792336239059655785 9	13/09/2017 a 13/09/2018	Não
Contador	00479478961	RICARDO CESAR VIGNAGA:00479478961	615732810509023155 352403901729415911 76	25/04/2016 a 24/04/2019	Sim

NÚMERO DO RECIBO:

65.92.9D.48.12.82.BC.52.A9.04.18.94.
F9.66.EC.28.C2.47.7F.D1-1

Escrituração recebida via Internet
pelo Agente Receptor SERPRO
em 15/03/2018 às 16:37:38

8A.7A.57.EB.9A.EA.1A.B9
C2.6A.A8.B5.32.56.37.F8

Considera-se autenticado o livro contábil a que se refere este recibo. A comprovação da autenticação dá-se por este recibo. Esta autenticação dispensa a autenticação de que trata o art. 39 da Lei nº 8.934/1994.

BASE LEGAL: Decreto nº 1.800/1996, com a alteração do Decreto nº 8.683/2016, e arts. 39, 39-A, 39-B da Lei nº 8.934/1994 com a alteração da Lei Complementar nº 1247/2014.

DECLARAÇÃO DE BOA SITUAÇÃO DA EMPRESA

A empresa DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA estabelecida na Rua José Fraron, 155, SL 01 Pato Branco - PR, inscrita no CNPJ nº 76.386.283/0001-13 através do presente, declara expressamente estar em boa situação financeira podendo participar do presente certame atestado tal situação através do cálculo:

CALCULOS DOS ÍNDICES - 2017			
1			
SG	AT	<u>5.778.941,02</u>	1,56
	PC+PNC	<u>3.707.980,57</u>	
Dados Referente ao Ano de 2017:			
AT	5.778.941,02		
AD	1.409.765,34		
AC	5.525.321,16		
ANC	253.619,86		
PC	2.757.116,10		
PNC	950.864,47		
PL	2.070.960,45		
AT=Ativo Total AD=Ativo Disponível AC=Ativo Circulante ANC=Ativo Não Circulante ILG=Índice de Liquidez Geral ILC=Índice de Liquidez Corrente SG=Solvencia Geral IE=Índice de Endividamento PC=Passivo Circulante PNC=Passivo não circulante PL=Patrimônio Líquido			

Maurício Maciag

Socio-Proprietário

CPF: 039.087.819-73

Ricardo Cesar Vignaga

Contador

CPF: 004.794.789-61

CRC: 048260/O-6

76.386.283/0001-13

DIMEVA DISTRIBUIDORA
E IMPORTADORA LTDA

RUA JOSÉ FRARON, 155 - SALA 01

FRARON - CEP 85.503-320

PATO BRANCO

Dimeva

Distribuidora e Importadora



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
CADASTRO NACIONAL DA PESSOA JURÍDICA

NÚMERO DE INSCRIÇÃO 76.386.283/0001-13		COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL		DATA DE ABERTURA 25/08/1982
NOME EMPRESARIAL DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA				
TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA) DIMEVA				PORTE EPP
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE ECONÔMICA PRINCIPAL 46.44-3-01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano				
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES ECONÔMICAS SECUNDÁRIAS 46.45-1-01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios 46.46-0-01 - Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria 46.79-6-04 - Comércio atacadista especializado de materiais de construção não especificados anteriormente 46.72-9-00 - Comércio atacadista de ferragens e ferramentas 46.73-7-00 - Comércio atacadista de material elétrico 46.63-0-00 - Comércio atacadista de Máquinas e equipamentos para uso industrial; partes e peças 25.12-8-00 - Fabricação de esquadrias de metal 82.99-7-99 - Outras atividades de serviços prestados principalmente às empresas não especificadas anteriormente 49.30-2-02 - Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, intermunicipal, interestadual e internacional 22.29-3-99 - Fabricação de artefatos de material plástico para outros usos não especificados anteriormente 22.21-8-00 - Fabricação de laminados planos e tubulares de material plástico 46.69-9-99 - Comércio atacadista de outras máquinas e equipamentos não especificados anteriormente; partes e peças 47.59-8-99 - Comércio varejista de outros artigos de uso pessoal e doméstico não especificados anteriormente 28.21-6-01 - Fabricação de fornos industriais, aparelhos e equipamentos não-elétricos para instalações térmicas, peças e acessórios				
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA 206-2 - Sociedade Empresária Limitada				
LOGRADOURO R JOSE FRARON		NÚMERO 155	COMPLEMENTO SALA 01	
CEP 85.503-320	BAIRRO/DISTRITO FRARON	MUNICÍPIO PATO BRANCO		UF PR
ENDEREÇO ELETRÔNICO JULIOPAESE@HOTMAIL.COM		TELEFONE (46) 3224-3767 / (46) 9106-3571		
ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR) *****				
SITUAÇÃO CADASTRAL ATIVA			DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL 22/06/2002	
MOTIVO DE SITUAÇÃO CADASTRAL				
SITUAÇÃO ESPECIAL *****			DATA DA SITUAÇÃO ESPECIAL *****	

Aprovado pela Instrução Normativa RFB nº 1.634, de 06 de maio de 2016.

Emitido no dia **16/11/2018** às **13:59:28** (data e hora de Brasília).

Página: 1/1

JF *11* *M* *D*



MINISTÉRIO DA FAZENDA
Secretaria da Receita Federal do Brasil
Procuradoria-Geral da Fazenda Nacional

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS RELATIVOS AOS TRIBUTOS FEDERAIS E À DÍVIDA ATIVA DA UNIÃO

Nome: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA
CNPJ: 76.386.283/0001-13

Ressalvado o direito de a Fazenda Nacional cobrar e inscrever quaisquer dívidas de responsabilidade do sujeito passivo acima identificado que vierem a ser apuradas, é certificado que não constam pendências em seu nome, relativas a créditos tributários administrados pela Secretaria da Receita Federal do Brasil (RFB) e a inscrições em Dívida Ativa da União (DAU) junto à Procuradoria-Geral da Fazenda Nacional (PGFN).

Esta certidão é válida para o estabelecimento matriz e suas filiais e, no caso de ente federativo, para todos os órgãos e fundos públicos da administração direta a ele vinculados. Refere-se à situação do sujeito passivo no âmbito da RFB e da PGFN e abrange inclusive as contribuições sociais previstas nas alíneas 'a' a 'd' do parágrafo único do art. 11 da Lei nº 8.212, de 24 de julho de 1991.

A aceitação desta certidão está condicionada à verificação de sua autenticidade na Internet, nos endereços <<http://rfb.gov.br>> ou <<http://www.pgfn.gov.br>>.

Certidão emitida gratuitamente com base na Portaria Conjunta RFB/PGFN nº 1.751, de 2/10/2014.

Emitida às 09:05:18 do dia 29/10/2018 <hora e data de Brasília>.

Válida até 27/04/2019.

Código de controle da certidão: **715F.9560.2C99.65DC**

Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.

Handwritten marks and signatures at the bottom right of the page.



Estado do Paraná
Secretaria de Estado da Fazenda
Coordenação da Receita do Estado

005974
29

Certidão Positiva
de Débitos Tributários e de Dívida Ativa Estadual
com Efeitos de Negativa
(Art. 206 do CTN)
Nº 019037491-53

Certidão fornecida para o CNPJ/MF: **76.386.283/0001-13**
Nome: **DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA**

Ressalvado o direito da Fazenda Pública Estadual inscrever e cobrar débitos ainda não registrados ou que venham a ser apurados, certificamos que, verificando os registros da Secretaria de Estado da Fazenda, constatamos existir pendências cadastradas em nome do contribuinte acima identificado, nesta data, as quais estão com a exigibilidade suspensa nos termos dos incisos II, III e/ou VI, do art. 151, do Código Tributário Nacional (Lei 5.172/1966).

Obs.: Esta Certidão engloba todos os estabelecimentos da empresa e refere-se a débitos de natureza tributária e não tributária, bem como ao descumprimento de obrigações tributárias acessórias

Válida até 12/01/2019 - Fornecimento Gratuito

A autenticidade desta certidão deverá ser confirmada via Internet
www.fazenda.pr.gov.br



MUNICÍPIO DE PATO BRANCO - PARANÁ
Secretaria de Finanças
Divisão de Tributos

CERTIDÃO POSITIVA COM EFEITO DE NEGATIVA DE TRIBUTOS MUNICIPAIS

NOME.....: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP
CNPJ/CPF...: 76.386.283/0001-13
ENDEREÇO...: JOSE FRARON , 155 - FRARON
MUNICIPIO.: PATO BRANCO UF: PR

FINALIDADE: Consulta de Débitos

Certifico, para os devidos fins, que de conformidade com as informações prestadas pelos órgãos competentes desta Prefeitura no cadastro Imobiliário ou Mobiliário do sujeito passivo acima identificado, é CERTIFICADO que CONSTAM DÉBITOS NÃO VENCIDOS OU CUJA OBRIGABILIDADE ENCONTRA-SE SUSPENSA, INSCRITOS OU NÃO EM DÍVIDA ATIVA.

A Fazenda Municipal reserva-se o direito de cobrar Dívidas posteriormente constatadas, mesmo referente a períodos compreendidos nesta CERTIDÃO.

A aceitação desta certidão está condicionada à verificação de sua autenticidade na Internet, no endereço <<http://www.patobranco.pr.gov.br/>>.

Certidão emitida com base na Lei Municipal.
Emitida em 12/11/2018.
Válida até 90 dias após a data de emissão desta.
Código/Ano da certidão.....: 0043232/2018
Código de autenticidade da certidão: 338742164338742

Certidão emitida gratuitamente.--

ATENÇÃO: QUALQUER RASURA OU EMENDA INVALIDARÁ ESTE DOCUMENTO.

IMPRIMIR

VOLTAR

**Certificado de Regularidade do FGTS - CRF**

Inscrição: 76386283/0001-13
Razão Social: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP
Nome Fantasia: DIMEVA
Endereço: R JOSE FRARON 155 SALA 01 / FRARON / PATO BRANCO / PR / 85503-320

A Caixa Econômica Federal, no uso da atribuição que lhe confere o Art. 7, da Lei 8.036, de 11 de maio de 1990, certifica que, nesta data, a empresa acima identificada encontra-se em situação regular perante o Fundo de Garantia do Tempo de Serviço - FGTS.

O presente Certificado não servirá de prova contra cobrança de quaisquer débitos referentes a contribuições e/ou encargos devidos, decorrentes das obrigações com o FGTS.

Validade: 18/11/2018 a 17/12/2018

Certificação Número: 2018111805514754383827

Informação obtida em 19/11/2018, às 08:17:51.

A utilização deste Certificado para os fins previstos em Lei está condicionada à verificação de autenticidade no site da Caixa: www.caixa.gov.br



PODER JUDICIÁRIO
JUSTIÇA DO TRABALHO

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS TRABALHISTAS

Nome: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA

(MATRIZ E FILIAIS) CNPJ: 76.386.283/0001-13

Certidão nº: 161817013/2018

Expedição: 08/11/2018, às 08:52:55

Validade: 06/05/2019 - 180 (cento e oitenta) dias, contados da data de sua expedição.

Certifica-se que **DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA (MATRIZ E FILIAIS)**, inscrito(a) no CNPJ sob o nº **76.386.283/0001-13**, **NÃO CONSTA** do Banco Nacional de Devedores Trabalhistas.

Certidão emitida com base no art. 642-A da Consolidação das Leis do Trabalho, acrescentado pela Lei nº 12.440, de 7 de julho de 2011, e na Resolução Administrativa nº 1470/2011 do Tribunal Superior do Trabalho, de 24 de agosto de 2011.

Os dados constantes desta Certidão são de responsabilidade dos Tribunais do Trabalho e estão atualizados até 2 (dois) dias anteriores à data da sua expedição.

No caso de pessoa jurídica, a Certidão atesta a empresa em relação a todos os seus estabelecimentos, agências ou filiais.

A aceitação desta certidão condiciona-se à verificação de sua autenticidade no portal do Tribunal Superior do Trabalho na Internet (<http://www.tst.jus.br>).

Certidão emitida gratuitamente.

INFORMAÇÃO IMPORTANTE

Do Banco Nacional de Devedores Trabalhistas constam os dados necessários à identificação das pessoas naturais e jurídicas inadimplentes perante a Justiça do Trabalho quanto às obrigações estabelecidas em sentença condenatória transitada em julgado ou em acordos judiciais trabalhistas, inclusive no concernente aos recolhimentos previdenciários, a honorários, a custas, a emolumentos ou a recolhimentos determinados em lei; ou decorrentes de execução de acordos firmados perante o Ministério Público do Trabalho ou Comissão de Conciliação Prévia.



ESTADO DO PARANÁ
PREFEITURA MUNICIPAL DE PATO
BRANCO
SECRETARIA MUNICIPAL DE
FINANÇAS

Empresa ▶▶ **Fácil**

ALVARÁ DE LOCALIZAÇÃO

Número 331/1989

Nome Fantasia: DIMEVA

Razão Social: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP

CNPJ: 76.386.283/0001-13

Inscrição Municipal: 800978

Atividade Principal (CNAE) 4644-3/01 - Comércio atacadista de medicamentos e drogas de uso humano -
Exerce no endereço

Atividade(s) Secundária(s) (CNAE): 4669-9/99 - Comércio atacadista de outras máquinas e equipamentos não especificados anteriormente; partes e peças (Exerce no endereço), 4679-6/04 - Comércio atacadista especializado de materiais de construção não especificados anteriormente (Exerce no endereço), 4673-7/00 - Comércio atacadista de material elétrico (Exerce no endereço), 2221-8/00 - Fabricação de laminados planos e tubulares de material plástico, 4645-1/01 - Comércio atacadista de instrumentos e materiais para uso médico, cirúrgico, hospitalar e de laboratórios (Exerce no endereço), 4759-8/99 - Comércio varejista de outros artigos de uso pessoal e doméstico não especificados anteriormente (Exerce no endereço), 2512-8/00 - Fabricação de esquadrias de metal, 4663-0/00 - Comércio atacadista de máquinas e equipamentos para uso industrial; partes e peças (Exerce no endereço), 8299-7/99 - Outras atividades de serviços prestados principalmente às empresas não especificadas anteriormente (Exerce no endereço), 4930-2/02 - Transporte rodoviário de carga, exceto produtos perigosos e mudanças, intermunicipal, interestadual e internacional, 4646-0/01 - Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria (Exerce no endereço), 4672-9/00 - Comércio atacadista de ferragens e ferramentas (Exerce no endereço), 2821-6/01 - Fabricação de fornos industriais, aparelhos e equipamentos não-elétricos para instalações térmicas, peças e acessórios, 2229-3/99 - Fabricação de artefatos de material plástico para outros usos não especificados anteriormente

Município: Pato Branco **Endereço:** RUA José Fraron, 155, SALA 01, Fraron

CEP: 85503320

Local e data: Pato Branco, sexta, 27 de abril de 2018

Validade:



MAURO JOSÉ SBARAIN
Secretaria Municipal de Finanças

Observação

Código de Autenticidade: 185RLYAZVM

"EMITIDO PELO FUNCIONÁRIO SILVANE FIORINI"

Esse documento deverá permanecer exposto em local visível no estabelecimento empresarial

X  

005979

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
 E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0
 Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1151 - Bairro Dos Estados - João Pessoa/PB - CEP 53030-000 www.serviçodigital.etc.br - Tel.: (41) 3244-5424 - Fax: (41) 3244-5424

Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.935/1994 e Art. 6º inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé

Cód. Autenticação: 43801306181222140290-1; Data: 13/06/2018 12:28:57

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHB28601-B28J;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23
Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br



MUNICÍPIO DE PATO BRANCO
Secretaria de Administração e Finanças
Divisão de Fiscalização e Tributação

DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins e a quem interessar possa que, nos termos do artigo 120, parágrafo único, do Código Tributário Municipal (Lei Complementar 001/98), a obrigatoriedade de renovação do Alvará de Licença para os estabelecimentos localizados no território deste Município ocorre apenas nas hipóteses de mudança de atividade ou transferência de local de funcionamento.

Caso contrário, e enquanto o estabelecimento permanecer em atividade, considera-se válido, por tempo indeterminado, o mesmo Alvará de Licença expedido por ocasião da sua inscrição inicial.

A prova de inscrição do contribuinte junto a municipalidade é feita através da cópia do alvará e a comprovação do pagamento da Taxa de Verificação e Regular Funcionamento do exercício, sendo o alvará válido até o vencimento da taxa do exercício seguinte.

E por ser a expressão da verdade, firma-se a presente Declaração.

Edifício da Prefeitura Municipal de Pato Branco, Estado do Paraná, ao décimo segundo dia do mês de junho de 2018.


 Eliane Del Sent Catani

Chefe da Divisão de Tributação/Fiscalização

www.patobranco.pr.gov.br

Divisão de Fiscalização e Tributação 46 3220.1518 / 3220.1577 fiscalizacao@patobranco.pr.gov.br
 Rua Caramuru, 271, Centro • CEP 85.501-060 • 46 3220.1544 • Pato Branco • PR



MUNICÍPIO DE PATO BRANCO

DOCUMENTO DE ARRECAÇÃO - DARM

Recebedor MUNICÍPIO DE PATO BRANCO - PR CNPJ 76.995.448/0001-54	Nr. do Documento 21045 2018	Emissão 14/06/2018	VENCIMENTO 29/06/2018
--	--------------------------------	-----------------------	--------------------------

005980
49

Contribuinte acesso: 13.954.742/0001-06ORIENTAR CONTADORES ASSOCIADOS LTDA ME

Cadastro sob responsabilidade: 2 2056000

Nome cad. responsabilidade...: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP

APRESENTAÇÃO DA RECEITA DE ARRECAÇÃO

1 DOCUMENTO EMITIDO PELO SITE PORTAL DO CIDADÃO

DOCUMENTO DE ARRECAÇÃO NR: 021045 2018 14/06/2018
DEMONSTRATIVO DE DEBITOS DESTE DOCUMENTO EMITIDO EM ANEXO

VALOR PAGO:

MUNICÍPIO DE PATO BRANCO		DOCUMENTO DE ARRECAÇÃO - DARM	
Local de Pagamento CA. ECONOMICA FEDERAL, CASAS LOTÉRICAS E CORRESPONDENTES ATÉ O VALOR LIMITE			VEN 29/06/2018
Recebedor MUNICÍPIO DE PATO BRANCO - PR CNPJ 76.995.448/0001-54			VALOR A PAGAR (R\$) 1.196,90
Data Emissão 14/06/2018	Nr do Documento 21045 2018	DOCUMENTO EMITIDO PELO SITE PORTAL DO CIDADÃO	
NÃO RECEBER APÓS O VENCIMENTO			
Pagador Contrib. acesso: 13.954.742/0001-06ORIENTAR CONTADORES ASSOCIADOS LTDA			
Cad. sob. responsabilidade: 2 2056000			
Nome cad. resp.: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP			

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAS
ESTADO DO PARANÁ - COLEGIO CUIABÁ 870
R. Francisco de Paula, 115 - Bairro São Francisco - Curitiba - PR - CEP 81250-000

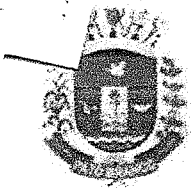
Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º inc. I 9º inc. I 11º inc. I do Decreto nº 6.252 de 2007 e Artº 171º do Código de Processo Civil e Lei nº 6.962 de 1992 que institui a prova digital, assinado digitalmente por [Assinatura] e confirmado por meio de assinatura digitalizada, registrado em sistema de registro de dados de autenticação digital em [Assinatura].
Cód. Autenticação: 4380190718110610726-1; Data: 19/07/2018 11:06:39

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHD88519-G71Z
Valor Total do Ato: R\$ 4,23
Elet. Valor de Imposto de Renda: [Assinatura]
Titular: [Assinatura]
Confirma os dados do ato em: <https://selodigital.fpb.br>

8164000011-2 96903169201-1 8062900000-9 00210450989-4



Handwritten signatures and marks at the bottom right of the page.



MUNICÍPIO DE PATO BRANCO - PARANÁ

Secretaria de Finanças

Divisão de Tributos

005981

DEMONSTRATIVO DE DÉBITOS REFERENTE A GUIA DE RECOLHIMENTO NR: 21045 /2018
EMITIDA EM: 14/06/2018

CONTRIBUINTE ACESSO: 13954742000106 /ORIENTAR CONTADORES ASSOCIADOS LTDA ME
CADASTRO SOB RESPONSABILIDADE.: 2 2056000
NOME CADASTRO RESPONSABILIDADE: DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP

DEMONSTRATIVO

C	NR CADASTRO	ANO	DÍVIDA	PARC	VENCIMENTO	VLR ORIG	VLR CORRIGIDO
2	2056000	2018	Tx Lic Loc F	1	29/06/2018	1.196,90	1.196,90

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAS
 Rua Francisco de Paula, nº 100 - Centro - Pato Branco - Paraná - CEP: 81200-000
 Fone: (41) 3333-1111 - E-mail: cartorio@azevedobastos.com.br

Autenticação Digital
 De acordo com as artigos 1º, 3º e 7º inc. I 8º, 41º e 42º da Lei Federal 8.934/84 e Art. 6º Inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 eletrônico e presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 43801907181106170402-1; Data: 19/07/2018 11:06:46

Seio Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHP88620-37LU; Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Be. Vilmar de Almeida Cavallotti
 Tabelar

Confira os dados do ato em: <https://seiodigital.tjpb.jus.br>

TOTAL: 1.196,90

ESTE DOCUMENTO NÃO É VÁLIDO COMO COMPROVANTE DE QUITAÇÃO

Handwritten signatures and marks at the bottom of the page.

005982

Pagamento de outros convênios

SISBB - SISTEMA DE INFORMACOES BANCO DO BRASIL
02/07/2018 - AUTO-ATENDIMENTO - 10.50,28
0495200495

COMPROVANTE DE PAGAMENTO

CLIENTE: DIMSVA - DISTRIBUIDORA DE
AGENCIA: 495-2 CONTA: 65.896-0
EFETUADO POR: MARCOS A PASTORELLO

Convenio MUNICIPIO DE PATO BRANCO		
Codigo de Barras	81640000011-2	96903169201-4
	80629000000-9	00210450989-4
Data do pagamento	02/07/2018	
Valor em Dinheiro	1.196,90	
Valor em Cheque	0,00	
Valor Total	1.196,90	

DOCUMENTO: 070233
AUTENTICACAO SISBB:
F.3B7.28A.E92.209.74F

Assinada por JA408550 MARCOS AFONSO PASTORELLO

02/07/2018 10:50:27

Transação efetuada com sucesso.

Transação efetuada com sucesso por: JA408550 MARCOS AFONSO PASTORELLO.

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 46.870-0
RUA SERRA DO MAR, 115 - JARDIM SÃO CARLOS - FLORESTA - RECIFE - PE
CEP: 51250-000 - Fone: (51) 3333-1111 - Fax: (51) 3333-1112

Autenticação Digital
De acordo com as artigos 1º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10º, 11º, 12º, 13º, 14º, 15º, 16º, 17º, 18º, 19º, 20º, 21º, 22º, 23º, 24º, 25º, 26º, 27º, 28º, 29º, 30º, 31º, 32º, 33º, 34º, 35º, 36º, 37º, 38º, 39º, 40º, 41º, 42º, 43º, 44º, 45º, 46º, 47º, 48º, 49º, 50º, 51º, 52º, 53º, 54º, 55º, 56º, 57º, 58º, 59º, 60º, 61º, 62º, 63º, 64º, 65º, 66º, 67º, 68º, 69º, 70º, 71º, 72º, 73º, 74º, 75º, 76º, 77º, 78º, 79º, 80º, 81º, 82º, 83º, 84º, 85º, 86º, 87º, 88º, 89º, 90º, 91º, 92º, 93º, 94º, 95º, 96º, 97º, 98º, 99º, 100º, 101º, 102º, 103º, 104º, 105º, 106º, 107º, 108º, 109º, 110º, 111º, 112º, 113º, 114º, 115º, 116º, 117º, 118º, 119º, 120º, 121º, 122º, 123º, 124º, 125º, 126º, 127º, 128º, 129º, 130º, 131º, 132º, 133º, 134º, 135º, 136º, 137º, 138º, 139º, 140º, 141º, 142º, 143º, 144º, 145º, 146º, 147º, 148º, 149º, 150º, 151º, 152º, 153º, 154º, 155º, 156º, 157º, 158º, 159º, 160º, 161º, 162º, 163º, 164º, 165º, 166º, 167º, 168º, 169º, 170º, 171º, 172º, 173º, 174º, 175º, 176º, 177º, 178º, 179º, 180º, 181º, 182º, 183º, 184º, 185º, 186º, 187º, 188º, 189º, 190º, 191º, 192º, 193º, 194º, 195º, 196º, 197º, 198º, 199º, 200º, 201º, 202º, 203º, 204º, 205º, 206º, 207º, 208º, 209º, 210º, 211º, 212º, 213º, 214º, 215º, 216º, 217º, 218º, 219º, 220º, 221º, 222º, 223º, 224º, 225º, 226º, 227º, 228º, 229º, 230º, 231º, 232º, 233º, 234º, 235º, 236º, 237º, 238º, 239º, 240º, 241º, 242º, 243º, 244º, 245º, 246º, 247º, 248º, 249º, 250º, 251º, 252º, 253º, 254º, 255º, 256º, 257º, 258º, 259º, 260º, 261º, 262º, 263º, 264º, 265º, 266º, 267º, 268º, 269º, 270º, 271º, 272º, 273º, 274º, 275º, 276º, 277º, 278º, 279º, 280º, 281º, 282º, 283º, 284º, 285º, 286º, 287º, 288º, 289º, 290º, 291º, 292º, 293º, 294º, 295º, 296º, 297º, 298º, 299º, 300º, 301º, 302º, 303º, 304º, 305º, 306º, 307º, 308º, 309º, 310º, 311º, 312º, 313º, 314º, 315º, 316º, 317º, 318º, 319º, 320º, 321º, 322º, 323º, 324º, 325º, 326º, 327º, 328º, 329º, 330º, 331º, 332º, 333º, 334º, 335º, 336º, 337º, 338º, 339º, 340º, 341º, 342º, 343º, 344º, 345º, 346º, 347º, 348º, 349º, 350º, 351º, 352º, 353º, 354º, 355º, 356º, 357º, 358º, 359º, 360º, 361º, 362º, 363º, 364º, 365º, 366º, 367º, 368º, 369º, 370º, 371º, 372º, 373º, 374º, 375º, 376º, 377º, 378º, 379º, 380º, 381º, 382º, 383º, 384º, 385º, 386º, 387º, 388º, 389º, 390º, 391º, 392º, 393º, 394º, 395º, 396º, 397º, 398º, 399º, 400º, 401º, 402º, 403º, 404º, 405º, 406º, 407º, 408º, 409º, 410º, 411º, 412º, 413º, 414º, 415º, 416º, 417º, 418º, 419º, 420º, 421º, 422º, 423º, 424º, 425º, 426º, 427º, 428º, 429º, 430º, 431º, 432º, 433º, 434º, 435º, 436º, 437º, 438º, 439º, 440º, 441º, 442º, 443º, 444º, 445º, 446º, 447º, 448º, 449º, 450º, 451º, 452º, 453º, 454º, 455º, 456º, 457º, 458º, 459º, 460º, 461º, 462º, 463º, 464º, 465º, 466º, 467º, 468º, 469º, 470º, 471º, 472º, 473º, 474º, 475º, 476º, 477º, 478º, 479º, 480º, 481º, 482º, 483º, 484º, 485º, 486º, 487º, 488º, 489º, 490º, 491º, 492º, 493º, 494º, 495º, 496º, 497º, 498º, 499º, 500º, 501º, 502º, 503º, 504º, 505º, 506º, 507º, 508º, 509º, 510º, 511º, 512º, 513º, 514º, 515º, 516º, 517º, 518º, 519º, 520º, 521º, 522º, 523º, 524º, 525º, 526º, 527º, 528º, 529º, 530º, 531º, 532º, 533º, 534º, 535º, 536º, 537º, 538º, 539º, 540º, 541º, 542º, 543º, 544º, 545º, 546º, 547º, 548º, 549º, 550º, 551º, 552º, 553º, 554º, 555º, 556º, 557º, 558º, 559º, 560º, 561º, 562º, 563º, 564º, 565º, 566º, 567º, 568º, 569º, 570º, 571º, 572º, 573º, 574º, 575º, 576º, 577º, 578º, 579º, 580º, 581º, 582º, 583º, 584º, 585º, 586º, 587º, 588º, 589º, 590º, 591º, 592º, 593º, 594º, 595º, 596º, 597º, 598º, 599º, 600º, 601º, 602º, 603º, 604º, 605º, 606º, 607º, 608º, 609º, 610º, 611º, 612º, 613º, 614º, 615º, 616º, 617º, 618º, 619º, 620º, 621º, 622º, 623º, 624º, 625º, 626º, 627º, 628º, 629º, 630º, 631º, 632º, 633º, 634º, 635º, 636º, 637º, 638º, 639º, 640º, 641º, 642º, 643º, 644º, 645º, 646º, 647º, 648º, 649º, 650º, 651º, 652º, 653º, 654º, 655º, 656º, 657º, 658º, 659º, 660º, 661º, 662º, 663º, 664º, 665º, 666º, 667º, 668º, 669º, 670º, 671º, 672º, 673º, 674º, 675º, 676º, 677º, 678º, 679º, 680º, 681º, 682º, 683º, 684º, 685º, 686º, 687º, 688º, 689º, 690º, 691º, 692º, 693º, 694º, 695º, 696º, 697º, 698º, 699º, 700º, 701º, 702º, 703º, 704º, 705º, 706º, 707º, 708º, 709º, 710º, 711º, 712º, 713º, 714º, 715º, 716º, 717º, 718º, 719º, 720º, 721º, 722º, 723º, 724º, 725º, 726º, 727º, 728º, 729º, 730º, 731º, 732º, 733º, 734º, 735º, 736º, 737º, 738º, 739º, 740º, 741º, 742º, 743º, 744º, 745º, 746º, 747º, 748º, 749º, 750º, 751º, 752º, 753º, 754º, 755º, 756º, 757º, 758º, 759º, 760º, 761º, 762º, 763º, 764º, 765º, 766º, 767º, 768º, 769º, 770º, 771º, 772º, 773º, 774º, 775º, 776º, 777º, 778º, 779º, 780º, 781º, 782º, 783º, 784º, 785º, 786º, 787º, 788º, 789º, 790º, 791º, 792º, 793º, 794º, 795º, 796º, 797º, 798º, 799º, 800º, 801º, 802º, 803º, 804º, 805º, 806º, 807º, 808º, 809º, 810º, 811º, 812º, 813º, 814º, 815º, 816º, 817º, 818º, 819º, 820º, 821º, 822º, 823º, 824º, 825º, 826º, 827º, 828º, 829º, 830º, 831º, 832º, 833º, 834º, 835º, 836º, 837º, 838º, 839º, 840º, 841º, 842º, 843º, 844º, 845º, 846º, 847º, 848º, 849º, 850º, 851º, 852º, 853º, 854º, 855º, 856º, 857º, 858º, 859º, 860º, 861º, 862º, 863º, 864º, 865º, 866º, 867º, 868º, 869º, 870º, 871º, 872º, 873º, 874º, 875º, 876º, 877º, 878º, 879º, 880º, 881º, 882º, 883º, 884º, 885º, 886º, 887º, 888º, 889º, 890º, 891º, 892º, 893º, 894º, 895º, 896º, 897º, 898º, 899º, 900º, 901º, 902º, 903º, 904º, 905º, 906º, 907º, 908º, 909º, 910º, 911º, 912º, 913º, 914º, 915º, 916º, 917º, 918º, 919º, 920º, 921º, 922º, 923º, 924º, 925º, 926º, 927º, 928º, 929º, 930º, 931º, 932º, 933º, 934º, 935º, 936º, 937º, 938º, 939º, 940º, 941º, 942º, 943º, 944º, 945º, 946º, 947º, 948º, 949º, 950º, 951º, 952º, 953º, 954º, 955º, 956º, 957º, 958º, 959º, 960º, 961º, 962º, 963º, 964º, 965º, 966º, 967º, 968º, 969º, 970º, 971º, 972º, 973º, 974º, 975º, 976º, 977º, 978º, 979º, 980º, 981º, 982º, 983º, 984º, 985º, 986º, 987º, 988º, 989º, 990º, 991º, 992º, 993º, 994º, 995º, 996º, 997º, 998º, 999º, 1000º

Cód. Autenticação: 43861907181102550912-1; Data: 19/07/2018 11:06:54

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AH068621-Y9RI.
Valor Total do ato: R\$ 4,23

Be. Valdir de Menezes Cavaleiro - Titular

Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>



Art. 1º. Alterar a Autorização de Funcionamento das Empresas constantes no anexo desta Resolução.
Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA MOUTINHO

ANEXO

EMPRESA: HARGUS COMERCIAL LTDA
ENDEREÇO: ESTRADA DE ADRIANÓPOLIS, Nº 1953, ÁREA B1
BAIRRO: SANTA RITA CEP: 26050000 - NOVA IGUAÇU/RJ
CNPJ: 05.550.628/0001-84
PROCESSO: 25351.323715/2005-00 AUTORIZ/MS: 2.04163.6
ATIVIDADE/CLASSE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EMPRESA: LABORATORIO INDUSTRIAL FARMACÊUTICO LIFAR LTDA
ENDEREÇO: RUA FREDERICO MENTZ, 1115
BAIRRO: NAVEGANTES CEP: 90240110 - PORTO ALEGRE/RS
CNPJ: 92.928.951/0001-43
PROCESSO: 25025.040027/2004-10 AUTORIZ/MS: 2.03868.6
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PROD. DE HIGIENE
FABRICAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EMPRESA: MEDIMPORT COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES EIRELI - EPP
ENDEREÇO: RUA FRANCISCO DIOGO DE ASSIS VASCONCELOS, 677
BAIRRO: JARDIM PIRATININGA CEP: 06230010 - OSASCO/SP
CNPJ: 03.434.334/0001-61
PROCESSO: 25351.427401/2012-13 AUTORIZ/MS: 2.06487.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EMPRESA: Narka Comercial EIRELI - EPP
ENDEREÇO: Rua Presidente Getúlio Vargas, nº 2067, sala térreo
BAIRRO: Centro CEP: 85010280 - GUARAPUAVA/PR
CNPJ: 84.949.668/0001-70
PROCESSO: 25351.002416/2015-27 AUTORIZ/MS: 2.07846.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: PROD. DE HIGIENE
DISTRIBUIR: PROD. DE HIGIENE
EXPEDIR: PROD. DE HIGIENE
EMPRESA: transvía transportes e logística ltda
ENDEREÇO: rua caetano peteire, 171
BAIRRO: jardim country club CEP: 37704281 - POÇOS DE CALDAS/MG
CNPJ: 19.101.641/0001-60
PROCESSO: 25351.625280/2015-69 AUTORIZ/MS: 2.08370.6
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EMPRESA: SERRAQUÍMICA PRODUTOS QUÍMICOS LTDA
ENDEREÇO: AVENIDA SALGADO FILHO, Nº 1366, SALA 01
BAIRRO: SALGADO FILHO CEP: 95098420 - CAXIAS DO SUL/RS
CNPJ: 04.184.831/0001-11
PROCESSO: 25025.430222/2009-71 AUTORIZ/MS: 2.05100.4
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS
EMBALAR: COSMÉTICOS
EXPEDIR: COSMÉTICOS
FABRICAR: COSMÉTICOS
FRACIONAR: COSMÉTICOS
REEMBALAR: COSMÉTICOS
EMPRESA: Distribuidora Vida Ltda
ENDEREÇO: Rua Joaquim Nabuco, Qdra. 12, nº 15
BAIRRO: Vila Parati CEP: 65913510 - IMPERATRIZ/MA
CNPJ: 03.460.198/0001-84
PROCESSO: 25351.518832/2015-11 AUTORIZ/MS: 1.14525.6
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO
EMPRESA: VIX COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS E HOSPITALARES EIRELI - EPP
ENDEREÇO: RUA SERRA NEGRA, Nº 78
BAIRRO: PRAIA DO MORRO CEP: 29216560 - GUARAPARIES
CNPJ: 14.832.987/0001-15

PROCESSO: 25351.180166/2012-21 AUTORIZ/MS: 1.09338.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: DIMEVA - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
ENDEREÇO: RUA JOSÉ FRARON, Nº 155, SALA 01
BAIRRO: FRARON CEP: 85503320 - PATO BRANCO/PR
CNPJ: 76.386.283/0001-13
PROCESSO: 25023.070039/2002-27 AUTORIZ/MS: 1.05459.8
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: WHITE COMERCIO E DISTRIBUIÇÃO EIRELI - ME
ENDEREÇO: AVENIDA BRASILEIRA QUADRA 66, LOTE 08
BAIRRO: VILA BRASILEIA CEP: 74905190 - APARECIDA DE GOIÂNIA/GO
CNPJ: 11.462.531/0001-12
PROCESSO: 25351.081853/2014-34 AUTORIZ/MS: 1.00008.8
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: FUTURA COMÉRCIO DE PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA - ME
ENDEREÇO: RUA DOUTOR GUALTER NUNES, Nº 100
BAIRRO: CHACARA JUNQUEIRA CEP: 18271210 - TATUI/SP
CNPJ: 08.231.734/0001-93
PROCESSO: 25351.517852/2008-48 AUTORIZ/MS: 1.07511.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: EB PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
ENDEREÇO: RUA C-17 Nº 324 QD. 167 LT 19
BAIRRO: SETOR SUDESTE CEP: 74303280 - GOIÂNIA/GO
CNPJ: 10.940.830/0001-52
PROCESSO: 25351.584593/2009-53 AUTORIZ/MS: 1.08059.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO
EMPRESA: Narka Comercial EIRELI - EPP
ENDEREÇO: Rua Presidente Getúlio Vargas, nº 2067, sala térreo
BAIRRO: Centro CEP: 85010280 - GUARAPUAVA/PR
CNPJ: 84.949.668/0001-70
PROCESSO: 25351.406328/2014-79 AUTORIZ/MS: 1.10861.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: MEDIMPORT COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES EIRELI - EPP
ENDEREÇO: RUA FRANCISCO DIOGO DE ASSIS VASCONCELOS, 677
BAIRRO: JARDIM PIRATININGA CEP: 06230010 - OSASCO/SP
CNPJ: 03.434.334/0001-61
PROCESSO: 25351.426625/2012-79 AUTORIZ/MS: 1.09290.8
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO
EMPRESA: SOMET COMÉRCIO E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS HIGIENICOS LTDA
ENDEREÇO: Rua Deputado Matos Teles, nº 271
BAIRRO: Lúzia CEP: 49048070 - ARACAJU/SE
CNPJ: 02.537.807/0001-93
PROCESSO: 25351.218088/2014-85 AUTORIZ/MS: 1.10154.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: HOSPTEC LTDA
ENDEREÇO: RUA BOM PASTOR, 152
BAIRRO: IPATINGA CEP: 50670260 - RECIFE/PE
CNPJ: 07.199.135/0001-77
PROCESSO: 25019.004676/2006-06 AUTORIZ/MS: 1.862HY21766 (8.03941.7)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
TRANSPORTAR: CORRELATOS
EMPRESA: HEMOTEC COMÉRCIO E SERVIÇOS LTDA - EPP
ENDEREÇO: RUA UBRATA, Nº 185
BAIRRO: DOM CABRAL CEP: 30535340 - BELO HORIZONTE/MG
CNPJ: 07.253.855/0001-73
PROCESSO: 25351.548556/2012-12 AUTORIZ/MS: U89637WHY665 (8.09057.1)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
EMPRESA: ANGIOMÉDIA COMERCIO DE MATERIAL MEDICO HOSPITALAR LTDA - ME

ENDEREÇO: RUA ESPIRITO SANTO, 476 - SALA TÉRREA
BAIRRO: CENTRO CEP: 86010510 - LONDRINA/PR
CNPJ: 21.285.266/0001-06
PROCESSO: 25351.292100/2015-17 AUTORIZ/MS: W5318W1XHG80 (8.12114.1)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
EMPRESA: JOHNSON & JOHNSON DO BRASIL INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS PARA SAÚDE LTDA
ENDEREÇO: AV. DR. CARDOSO DE MELO, 1450, CJ 301,302,701 E 702
BAIRRO: VILA OLÍMPIA CEP: 04548005 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 54.516.661/0066-49
PROCESSO: 25351.488426/2015-18 AUTORIZ/MS: 59136362931W (8.12584.4)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
TRANSPORTAR: CORRELATOS
EMPRESA: Narka Comercial EIRELI - EPP
ENDEREÇO: Rua Presidente Getúlio Vargas, nº 2067, sala térreo
BAIRRO: Centro CEP: 85010280 - GUARAPUAVA/PR
CNPJ: 84.949.668/0001-70
PROCESSO: 25351.002452/2015-19 AUTORIZ/MS: 24Y48L2HX1M (8.11542.2)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
EMPRESA: A. I. OLIVEIRA RODRIGUES
ENDEREÇO: AV. LIMA E SILVA Nº 1611 LOJA 12
BAIRRO: LAGOA NOVA CEP: 59075710 - NATAL/RN
CNPJ: 10.556.026/0001-74
PROCESSO: 25351.309131/2011-19 AUTORIZ/MS: U999H24LH231 (8.07847.8)
ATIVIDADE/CLASSE
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EMPRESA: Narka Comercial EIRELI - EPP
ENDEREÇO: Rua Presidente Getúlio Vargas, nº 2067, sala térreo
BAIRRO: Centro CEP: 85010280 - GUARAPUAVA/PR
CNPJ: 84.949.668/0001-70
PROCESSO: 25351.002452/2015-19 AUTORIZ/MS: 24Y48L2HX1M (8.11542.2)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
EMPRESA: EB PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
ENDEREÇO: RUA C-17 Nº 324 QD. 167 LT 19
BAIRRO: SETOR SUDESTE CEP: 74303280 - GOIÂNIA/GO
CNPJ: 10.940.830/0001-52
PROCESSO: 25351.427933/2010-37 AUTORIZ/MS: K3M994L58142 (8.06642.2)
ATIVIDADE/CLASSE
DISTRIBUIR: CORRELATOS
TRANSPORTAR: CORRELATOS
EMPRESA: ACTIVE WARE INDUSTRIA ELETRONICA LTDA - EPP
ENDEREÇO: RUA MELO PALHETA, Nº 189
BAIRRO: ÁGUA BRANCA CEP: 05002030 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 02.592.344/0001-62
PROCESSO: 25351.181733/2009-39 AUTORIZ/MS: PWS2HW392X64 (8.05188.9)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EMBALAR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
EXPORTAR: CORRELATOS
FABRICAR: CORRELATOS
EMPRESA: THD DO BRASIL COMÉRCIO DE EQUIPAMENTOS CIRÚRGICOS E CORRELATOS LTDA.
ENDEREÇO: RUA PERIPHER, Nº 158 - SALA B
BAIRRO: VILA SOCORRO CEP: 04760060 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 11.064.990/0001-48
PROCESSO: 25351.242412/2010-40 AUTORIZ/MS: K01XLL44146 (8.06428.4)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
IMPORTAR: CORRELATOS
EMPRESA: CONSUMERSLAB PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS E HOSPITAIS LTDA. EPP
ENDEREÇO: Rua Itabora, nº 46, Sala 01
BAIRRO: Sarandi CEP: 91130430 - PORTO ALEGRE/RS
CNPJ: 05.116.278/0001-42
PROCESSO: 25351.083049/2013-47 AUTORIZ/MS: P7X4HH93HOXL (8.09272.3)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
IMPORTAR: CORRELATOS
EMPRESA: Molecular Biotecnologia e Representação LTDA
ENDEREÇO: Avenida Engenheiro Carlos Goulart, nº 931, Casa 1
BAIRRO: Curitiba CEP: 30493030 - BELO HORIZONTE/MG

Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Dados da Empresa Nacional

Razão Social

DIMEVA DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA

CNPJ

76.386.283/0001-13

Endereço Completo

RUA JOSÉ FRARON, Nº 155, SALA 01 - FRARON CEP: 85.503-320 - PATO BRANCO/PR

Telefone

(46) 3224-3767

Responsável Técnico

DANIELA REGINA DA SILVA

Responsável Legal

[sem dados cadastrados]

Dados do Cadastro

Cadastro Nº

1.05.459-8

Data do Cadastro

20/12/2002

Situação

Ativa

Nº do Processo

25023.070039/2002-27

Cadastro

1 - Medicamento

Atividades / Classes**Armazenar**

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Expedir

- Medicamento

Certificado de Boas Práticas de Fabricação - CBPF (Vigente)

Empresa Solicitante	Linhas de Certificação Vigentes	Data de Publicação	Vencimento do Certificado
---------------------	---------------------------------	--------------------	---------------------------

Nenhum registro encontrado

Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem - CBPDA (Vigente)

Empresa Solicitante	Linhas de Certificação Vigentes	Data de Publicação	Vencimento do Certificado
DIMEVA DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA	Medicamentos	11/12/2017	11/12/2019


 Voltar



ROCESSO: 25351.110265/2014-09
ULMX8474606M (8.10286.2)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
IMPORTAR: CORRELATOS
EMPRESA: Biodina Instrumentos Científicos Eireli - ME
ENDEREÇO: Rua José Clemente, 90 Parte
BAIRRO: Centro CEP: 24020105 - NITERÓI/RJ
CNPJ: 29.375.441/0002-30
PROCESSO: 25351.503082/2015-31
7WX19W08627Y (8.12650.1)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
IMPORTAR: CORRELATOS
Total de Empresas : 4

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.251, DE 12 DE MAIO DE 2016

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o art. 151, III e o art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 46, de 22 de outubro de 2015, resolve:

Art. 1º. Indeferir o pedido de Autorização de Funcionamento para as Empresas constantes no anexo desta Resolução.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA
MOUTINHO

ANEXO

EMPRESA: Power Clean Industria e Comércio de Produtos de Limpeza Ltda
ENDEREÇO: Av. dos Navegantes, 22
BAIRRO: Centro CEP: 45810000 - PORTO SEGURO/BA
CNPJ: 01.122.354/0001-71
PROCESSO: 25351.032766/2016-09

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação do relatório de inspeção que ateste o cumprimento dos requisitos técnicos para as atividades e classes pleiteadas, emitido pela autoridade sanitária local competente, conforme disposto no artigo 15º e artigo 18º da RDC nº 16/2014.

EMPRESA: M. CASSAB COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA
ENDEREÇO: AVENIDA DAS NAÇÕES UNIDAS, Nº 20882
BAIRRO: JURUBATUBA CEP: 04795000 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 49.698.723/0001-03
PROCESSO: 25351.012217/2016-16

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação do relatório de inspeção ou documento equivalente que ateste o cumprimento dos requisitos técnicos para as atividades e classes pleiteadas, emitidos pela autoridade sanitária local competente, conforme disposto no artigo 15º e artigo 18º da RDC nº 16/2014.

EMPRESA: CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS
ENDEREÇO: RODOVIA AMG KM 1920 SN SÃO SEBASTIÃO DA BELA VISTA

BAIRRO: SÃO SEBASTIÃO DA BELA VISTA CEP: 37567000 - BELA VISTA DE MINAS/MG
CNPJ: 02.814.497/0007-00
PROCESSO: 25351.866789/2016-44

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 1273370/16-9, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005.

EMPRESA: HBR MEDICAL EQUIPAMENTOS HOSPITALARES LTDA
ENDEREÇO: AV. PROFESSOR LUIZ ALEXANDRE DE OLIVEIRA, 789

BAIRRO: VIVENDAS DO PARQUE CEP: 79021430 - CAMPO GRANDE/MS
CNPJ: 13.063.746/0002-77
PROCESSO: 25351.509354/2015-61

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não cumprimento da exigência formulada sob o número de notificação 0987957/15-9, contrariando os artigos 6º e 11 da RDC nº 204/2005. É de responsabilidade do interessado a verificação quanto a existência de exigências, conforme estabelecem os artigos 4 e 5 da RDC 204/2005.

EMPRESA: ESPUMA SERVICE COMERCIO DE PRODUTOS DE LIMPEZA LTDA EPP
ENDEREÇO: TRAVESSA DR. ALFREDO LIRA Nº 551
BAIRRO: ALECRIM CEP: 59035572 - NATAL/RN
CNPJ: 08.965.013/0001-07
PROCESSO: 25351.025932/2016-61

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico <http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 10102016051600041

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação do relatório de inspeção ou documento equivalente que ateste o cumprimento dos requisitos técnicos para as atividades e classes pleiteadas, emitidos pela autoridade sanitária local competente, conforme disposto no artigo 15º e artigo 18º da RDC nº 16/2014.
EMPRESA: DENTAL FOCUS COMERCIO DE PRODUTOS ODONTOLÓGICOS LIMITADA - EPP
ENDEREÇO: RUA BACURITI, Nº 04, SALA 02
BAIRRO: PARQUE CENTRAL CEP: 09291140 - SANTO ANDRÉ/SP
CNPJ: 06.881.294/0001-94
PROCESSO: 25351.017520/2016-68
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não encaminhamento do relatório de inspeção de acordo com os arts. 14 e 15, inciso I, alínea c da RDC 16, de 2014.
PROCESSO: 25351.017484/2016-71
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não encaminhamento do relatório de inspeção de acordo com os arts. 14 e 15, inciso I, alínea c da RDC 16, de 2014.

Total de Empresas : 6

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.252, DE 12 DE MAIO DE 2016

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o art. 151, III e o art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 46, de 22 de outubro de 2015, resolve:

Art. 1º. Indeferir o pedido de Alteração de Autorização de Funcionamento das Empresas constantes no anexo desta Resolução.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA
MOUTINHO

ANEXO

EMPRESA: OPERA MATERIAIS CIRURGICOS E HOSPITALARES LTDA
ENDEREÇO: RUA MONSENHOR BRUNO Nº 1320
BAIRRO: ALDOTOBA CEP: 60115190 - FORTALEZA/CE
CNPJ: 01.634.974/0001-90
PROCESSO: 25016.063527/2006-09

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Petição em desacordo com a RDC 76/2008. Não há previsão de ampliação de atividade para AFE de varejista de produtos para saúde. A empresa deve solicitar o cancelamento da autorização vigente juntamente com o pedido de nova autorização.

EMPRESA: alfis industria de moveis Ltda - me
ENDEREÇO: Rua Argemiro Preto nº 340
BAIRRO: Ipaeditinho CEP: 95960000 - ENCANTADO/RS
CNPJ: 19.358.436/0001-94
PROCESSO: 25351.502393/2015-14

MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Petição em desacordo com a RDC 76/2008. Não há previsão de ampliação de atividade para AFE de varejista de produtos para saúde. A empresa deve solicitar o cancelamento da autorização vigente juntamente com o pedido de nova autorização

Total de Empresas : 2

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.253, DE 12 DE MAIO DE 2016

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o art. 151, III e o art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 46, de 22 de outubro de 2015, resolve:

Art. 1º. Conceder Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução, de acordo com a Portaria nº. 344 de 12 de maio de 1998 e suas atualizações, observando-se as proibições e restrições estabelecidas.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA
MOUTINHO

ANEXO

EMPRESA: POTIGUAR TRANSPORTES DE CARGAS LTDA - ME
ENDEREÇO: R GATASSE KALUME 20
BAIRRO: MESSEJANA CEP: 60842340 - FORTALEZA/CE
CNPJ: 07.519.725/0001-30
PROCESSO: 25351.044858/2016-38

AUTORIZ/MS: 1.15453.3
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO
EMPRESA: MEDFLACE DISTRIBUIDORA MEDICO HOSPITALAR LTDA ME

ENDEREÇO: RUA GONÇALVES DIAS, 79
BAIRRO: IMACIO BARBOSA CEP: 49040220 - ARACAJU/SE
CNPJ: 09.308.595/0001-11
PROCESSO: 25351.987509/2016-41

AUTORIZ/MS: 1.15433.4

ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: BIOHOSP PRODUTOS HOSPITALARES LTDA
ENDEREÇO: AVENIDA MEM DE SA, 448
BAIRRO: SANTA EFIGENIA CEP: 30260270 - BELO HORIZONTE/MG
CNPJ: 18.269.125/0002-68
PROCESSO: 25351.959800/2016-57

AUTORIZ/MS: 1.15442.5

ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

Total de Empresas : 3

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.254, DE 12 DE MAIO DE 2016

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o art. 151, III e o art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 46, de 22 de outubro de 2015, resolve:

Art. 1º. Alterar Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e de Insumos Farmacêuticos, constantes no anexo desta Resolução.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA
MOUTINHO

ANEXO

EMPRESA: PLENA DISTRIBUIDORA DE MATERIAIS MEDICO E HOSPITALAR LTDA
ENDEREÇO: Avenida Tancredo Neves, 3010 A
BAIRRO: Zacarias CEP: 35300576 - CARATINGA/MG
CNPJ: 12.576.098/0001-09
PROCESSO: 25351.711790/2013-91

AUTORIZ/MS: 1.10321.5
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
TRANSPORTAR: MEDICAMENTO

EMPRESA: DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS SANTA CRUZ LTDA
ENDEREÇO: AV. LITORÂNEA, Nº 2632, ÁREA 1 BLOCO 100A
BAIRRO: VILA SÃO LUIZ CEP: 25056075 - DUQUE DE CAXIAS/RJ

CNPJ: 61.940.292/0017-02
PROCESSO: 25000.038816/98-41

AUTORIZ/MS: 1.20565.6
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: DIMEVA DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA
ENDEREÇO: RUA JOSÉ FRARON, Nº 155, SALA 01
BAIRRO: FRARON CEP: 8550320 - PATO BRANCO/PR
CNPJ: 76.386.283/0001-13

PROCESSO: 25351.569570/2014-99

AUTORIZ/MS: 1.12064.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO

Total de Empresas : 3

RESOLUÇÃO - RE Nº 1.256, DE 12 DE MAIO DE 2016

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o art. 151, IV e o art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 46, de 22 de outubro de 2015;

Considerando o cumprimento dos requisitos dispostos no art. 43, da Resolução RDC nº 39, de 14 de agosto de 2013, resolve:

Art. 1º Conceder à(s) empresa(s) constante(s) no anexo, a Certificação de Boas Práticas de Fabricação por meio de sua renovação automática.

Art. 2º A presente Certificação tem validade de 2 (dois) anos a partir da sua publicação.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ CARLOS MAGALHÃES DA SILVA
MOUTINHO

Consultas / Funcionamento de Empresa Nacional / Resultado / Detalhamento

Dados da Empresa Nacional

Razão Social

DIMEVA DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA

CNPJ

76.386.283/0001-13

Endereço Completo

RUA JOSÉ FRARON, Nº 155, SALA 01 - FRARON CEP: 85.503-320 - PATO BRANCO/PR

Telefone

(46) 3224-3767

Responsável Técnico

DANIELA REGINA DA SILVA

Responsável Legal

LUIZ AUGUSTO VARNIER

Dados do Cadastro

Cadastro Nº

1.12.064-1

Data do Cadastro

20/10/2014

Situação

Ativa

Nº do Processo

25351.569570/2014-99

Cadastro

1 - Medicamento Especial

Atividades / Classes**Armazenar**

- Medicamento

Distribuir

- Medicamento

Expedir

- Medicamento

Certificado de Boas Práticas de Fabricação - CBPF (Vigente)

Empresa Solicitante	Linhas de Certificação Vigentes	Data de Publicação	Vencimento do Certificado
---------------------	---------------------------------	--------------------	---------------------------

Nenhum registro encontrado

Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem - CBPDA (Vigente)

Empresa Solicitante	Linhas de Certificação Vigentes	Data de Publicação	Vencimento do Certificado
DIMEVA DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA	Medicamentos	11/12/2017	11/12/2019





 Voltar



PREFEITURA DE
PATO BRANCO
Secretaria de Saúde
Divisão de Vigilância Sanitária

A Secretaria Municipal de Saúde, de acordo com a Lei nº 134.1/94 de 07 de dezembro de 1994, alterada pela Lei nº 1483/96 de 23 de agosto de 1996 e Decreto Municipal nº 3449/98 de 22 de junho de 1998, concede a presente

LICENÇA SANITÁRIA

RAZÃO SOCIAL:

CNPJ:

ENDEREÇO:

BAIRRO:

RAMO DE ATIVIDADE:

GRAU DE RISCO:

RESPONSÁVEL TÉCNICO: DANIELA REGINA DA SILVA

DATA DE VISTORIA: 19/06/2018

DATA DE VENCIMENTO: 31/07/2019

Jaqueline C. Dipp Viganó
Farmacêutica - VISA
CRF-PR Nº 20677

RESPONSÁVEL PELA INSPEÇÃO

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA EPP

76.386.283/0001-13

RUA JOSÉ FRARON 155 SALA 01

FRARON

ÁREA CONSTRUÍDA: 462 m²

EXERCÍCIO: 2018

COM. ATACADISTA DE MEDICAMENTOS INCLUSIVE OS DE CONTROLE ESPECIAL (PORT.344/98),
COMÉRCIO DE FERRAGENS, FÁBRICA DE ESQUADRIAS, TRANSPORTE DE CARGAS, EXCETO
PRODUTOS PERIGOSOS, IND. E COM. DE ARTEFATOS PLÁSTICOS, COM. ATAC. DE INST. E MATERIAIS
P/USO MÉDICO, CIRÚRGICO, HOSP. E DE LABORATÓRIOS, COMÉRCIO ATACADISTA DE COSMÉTICOS
RISCO 2

Nº REG CONSELHO: 28980 / CRF / PR

Nº DE LICENÇA: 1573

Edirza Santana Burile
Enfermeiro(a) em Saúde
Pato Branco - PA
P.O. Box 1112/113
MUNICÍPIO DE SAÚDE

005987
eg

COORD. DIVISÃO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Divisão de Vigilância Sanitária - Rua Xavantes, 411 - Centro - Pató Branco - PR (46) 3213-1720

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
R. Manoel de Barros, 114 - Fátima - Pató Branco - PR - CEP: 82211-000
E-MAIL: cartorio@azevedobastos.com.br
TABELÃO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0
Cód. Autenticação: 43802706181057230037-1; Data: 27/06/2018 10:58:00

Da ação para a entrega de uma cópia autenticada do documento apresentado e conteúdo desta sig. O credenciado a entrega. Data da
Valor Total do At: R\$ 4,23
Valor Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHC28284-0797.
Bela Vista da Meia Ponte Confirma os dados de ato em: <https://selidigital.sph.jus.br>

Autenticação Digital
Sala Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHC28284-0797.
Valor Total do At: R\$ 4,23
Valor Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHC28284-0797.

005988



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ - CRF-PR



CERTIDÃO DE REGULARIDADE 2018

Consulte pelo Código de Autenticação para Validar a CRT em www.crfpr.org.br/validacao



CADASTRO NO CRF SOB O Nº 11163		VALIDADE 31/03/2019	CÓDIGO DE AUTENTICAÇÃO 3C306C230ECFAF89E00CEFE8C5B8F2B2			
RAZÃO/DENOMINAÇÃO SOCIAL DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA - EPP						
NOME FANTASIA DISTRIBUIDORA DIMEVA DIST MEDICAMENTOS						
TIPO DE ESTABELECIMENTO DISTRIBUIDORAS DE MEDIC., INSUMOS E DROGAS		NATUREZA DE ATIVIDADE DISTRIBUIDOR/IMPORT./EXPORT. MEDICAMENTO				
ENDEREÇO R JOSÉ FRARON 155 SALA 01			CNPJ 76.386.283/0001-13			
LOCALIDADE FRARON		CIDADE - UF PATO BRANCO-PR				
HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO						
Domingo	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado
.....	08:00 às 12:00	08:00 às 12:00	08:00 às 12:00	08:00 às 12:00	08:00 às 12:00
.....	13:30 às 18:00	13:30 às 18:00	13:30 às 18:00	13:30 às 18:00	13:30 às 18:00
RESPONSÁVEIS TÉCNICOS						
TIPO	INSCRIÇÃO	NOME	FUNÇÃO	SITUAÇÃO		
F	28980	DANIELA REGINA DA SILVA	DIRETOR TÉCNICO	CONTRATADO		
Domingo	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado
.....	08:00 às 12:00	08:00 às 12:00	08:00 às 12:00	08:00 às 12:00	08:00 às 12:00
.....	13:30 às 18:00	13:30 às 18:00	13:30 às 18:00	13:30 às 18:00	13:30 às 18:00

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ - CRF-PR

Curitiba, 4 de Março de 2018

[Assinatura]
 Gerentes do CRF-PR conforme deliberação 673/2006
 Farm. Eduardo Pazim - Gerente Fiscalização
 Farm. Flávia de Abreu Chaves - Gerente Cad/Rec.
 Farm. Sérgio Satoru Mori - Gerente Geral

ESTA CERTIDÃO DEVE SER AFIxada EM UM LUGAR BEM VISÍVEL AO PÚBLICO

- Certificamos que o estabelecimento a que se refere esta Certidão de Regularidade está inscrito neste Conselho Regional de Farmácia, atendendo o que dispõe os artigos 22, parágrafo único e 24, da Lei nº 3.020/00 e do Título IX da Lei nº 6.360/76. Tratando-se de Farmácia e Drogeria, certificamos que está regularizada em sua atividade durante os horários estabelecidos pelos Farmacêuticos Responsáveis Técnicos, de acordo com os artigos 15, parágrafos 1º e 2º e 23, alínea "e" da Lei nº 5.901/73 e artigos 2º e 3º Caput 5º e 6º Inciso I, todos da Lei 13.021/14
- Por ocasião de mudanças no quadro de assistência farmacêutica, este documento deverá ser retirado pelo Responsável Técnico interessando e encaminhando por respectivo CRF para as devidas alterações.
- A autenticidade e/ou validade jurídica dessa CERTIDÃO poderá ser comprovada acessando o site institucional e digitando o código de autenticidade ou mesmo através de leitor de QR-Code.

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
 E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0
 Av. Presidente Getúlio Vargas, 1145 - Bairro Dom Estácio - João Pinheiro - CEP: 53035-200 - Tel: (51) 3244-5404 - Fax: (51) 3244-5404

Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.935/1994 e Art. 6º Inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdadeiro. Dou fé.

Cód. Autenticação: 43801503181414420866-1; Data: 15/03/2018 14:17:11

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGQ00775-73UC;

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
 E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-4
 Autenticação Digital
 De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 6º, 41 e 52 da Lei Federal 8.933/1994 e Art. 6º Inc. XII
 da Lei Estadual 8.721/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reprodução fiel
 do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé
Cod. Autenticação: 43800504181359100428-1; Data: 05/04/2018 14:00:42
 Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGS88127-C7S1;
 Valor Total do Ato: R\$ 4,23
 Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
CÉDULA DE IDENTIDADE

CRF/UF
 28980 / PR

NOBRE
DRª. DANIELA REGINA DA SILVA

CATEGORIA PROFISSIONAL
FARMACÊUTICO

DATA DE NASCIMENTO
18/09/1993


DIPLOMADO PELA
UNIPAR

NACIONALIDADE/UF
PATO BRANCO / PR

DATA DE CONCLUSÃO
20/01/2016

NACIONALIDADE
BRASILEIRA

ASSINATURA DO PORTADOR



CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ

FIJACÃO
ALTAIR FRANCA DA SILVA
GEOVANA REGINA MATTEI FRANCA DA SILVA

RG
108176679 SSP PR

TÍTULO DE ELEITOR
103443340671

GRUPO SANGÜÍNEO
A

FATOR RH
POSITIVO

LOCAL
BRASÍLIA

DATA DE EXPEDIÇÃO
28/09/2016


CPF
073.727.029-25

SEÇÃO
201

OBSERVAÇÕES

ARNALDO ZUBIOLI
 PRESIDENTE DO CRF / PR

VALIDA COMO PROVA DE IDENTIDADE PARA QUALQUER
 EFEITO, DE ACORDO COM A LEI Nº 0.205/75.



Handwritten marks and signatures at the bottom of the page, including a large 'J' and other illegible scribbles.

PREFEITURA DE
SÃO LOURENÇO
DO OESTE

005990
cg

SECRETARIA
MUNICIPAL DE SAÚDE

PREFEITURA DE
SÃO LOURENÇO
DO OESTE

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atesto para quem possa interessar, que a empresa DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA , inscrita no CNPJ: 76.386.283/0001-13, é nosso fornecedor de medicamentos e nada tem em que possa desaboná-lo quanto aos cumprimentos de prazos e qualidade de entrega referente a itens por nós licitados.

Sem mais para o momento,

São Lourenço do Oeste- SC, 8 de Outubro de 2018.


KAMILA TOMAZI CATANI
Diretora administrativa
Portaria nº 052 de 03/01/2017

FUNDO MUN. DE SAÚDE DE SÃO LOURENÇO DO OESTE –SC

CNPJ: 11.359.214/0001-75



005991

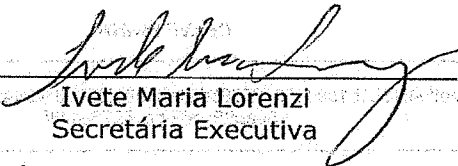


ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos, para os devidos fins, que a empresa **Dimeva Distribuidora de Medicamentos Ltda.**, pessoa jurídica de direito privado, CNPJ n.º 76.386.283/0001-13, Inscrição Estadual n.º 3160386206, estabelecido a Rua José Fraron, nº 155, Sala 1, Bairro Fraron, cidade de Pato Branco/PR; faz parte do quadro de fornecedores de medicamentos, do Consórcio Intermunicipal de Saúde - CONIMS, CNPJ nº 00.136.858/0001-88, situado à Rua Afonso Pena, nº 1902, Bairro Anchieta, município de Pato Branco/PR.

Atestamos ainda que o fornecimento é executado de forma satisfatória, pois em nossos registros inexistem fatos que desabonem a conduta e responsabilidade com as obrigações assumidas e que a mesma atualmente é vencedora em 2 (dois) de nossos processos licitatórios de medicamentos, efetuando 100% das entregas dos medicamentos solicitados dentro dos prazos e quantidades estipulados.

Pato Branco/PR, 06 de novembro de 2018.


Ivete Maria Lorenzi
Secretária Executiva

Ivete Maria Lorenzi
Secretária Executiva
Res. 010/2017 - CONIMS

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

item 10
005992
eg

Detalhe do Produto: ESTRADIOL+ACETATO DE NORETISTERONA

Nome da Empresa Detentora do Registro	GERMED FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	45.992.062/0001-65	Autorização	1.00.583-3
Processo	25351.145807/2012-47	Categoria Regulatória		Data do registro	21/07/2014
Nome do Produto	ESTRADIOL+ACETATO DE NORETISTERONA	Registro	105830781	Vencimento do registro	07/2019
Princípio Ativo	ACETATO DE NORETISTERONA, ESTRADIOL			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ESTROGENOS ASSOCS A OUTROS FARMACOS EXCLUSIVE ANDROGENOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2 MG + 1 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 28 ATIVA	1058307810019	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/07/2014	24 meses
2	2 MG + 1 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 84 ATIVA	1058307810027	COMPRIMIDO REVESTIDO	21/07/2014	24 meses

Voltar

R. P. (M) S.S.

item 20
005993
cg

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: VI - FERRIN

Nome da Empresa Detentora do Registro	LABORATÓRIO FARMACÉUTICO ELOFAR LTDA	CNPJ	83.874.628/0001-43	Autorização	1.00.385-1
Processo	25992.015064/48	Categoria Regulatória		Data do registro	31/08/2000
Nome do Produto	VI - FERRIN	Registro	103850051	Vencimento do registro	08/2019
Princípio Ativo	CIANOCOBALAMINA, FERRO QUELADO, FERRO QUELATO, ÁCIDO FÓLICO			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIANEMICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	150 MG/ML + 0.25 MG/ML + 7.5 MCG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 20 ML ATIVA	1038500510011	SOLUÇÃO ORAL	31/08/2000	24 meses
2	20 MG/ML + 0.333 MG/ML + 1.0 MCG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML ATIVA	1038500510021	ELIXIR	31/08/2000	24 meses
3	DRG CX FR VD AMB X 30 CANCELADA OU CADUCA	1038500510038	DRAGEA SIMPLES	31/08/2000	24 meses
4	20 MG/ML + 0.333 MG/ML + 1.0 MCG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 150 ML ATIVA	1038500510046	ELIXIR	31/08/2000	24 meses

11
S
S

5	DRG CX FR VD AMB X 60 CANCELADA OU CADUCA	1038500510054	DRAGEA SIMPLES	31/08/2000	24 meses
6	300 MG + 5 MG + 15 MCG COM REV CT FR PLAS OPC X 30 ATIVA	1038500510061	COMPRIMIDO REVESTIDO	31/08/2000	24 meses
7	300 MG + 5 MG + 15 MCG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 ATIVA	1038500510078	COMPRIMIDO REVESTIDO	31/08/2000	24 meses
8	300 MG + 5 MG + 15 MCG COM REV CT FR PLAS OPC X 90 ATIVA	1038500510086	COMPRIMIDO REVESTIDO	31/08/2000	24 meses

Voltar

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: MIFLASONA

Nome da Empresa Detentora do Registro	NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A.	CNPJ	56.994.502/0001-30	Autorização	1.00.068-5
Processo	25000.008344/9794	Categoria Regulatória		Data do registro	08/08/2001
Nome do Produto	MIFLASONA	Registro	100680098	Vencimento do registro	01/2023
Princípio Ativo	DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	OUTROS MEDICAMENTOS ANTIASMATICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT 3 BL AL PLAS INC X 10 + INAL CANCELADA OU CADUCA	1006800980012	PO INALANTE	08/08/2001	36 meses
2	100 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT 6 BL AL PLAS INC X 10 + INAL CANCELADA OU CADUCA	1006800980020	PO INALANTE	08/08/2001	36 meses
3	200 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT 3 BL AL PLAS INC X 10 + INAL CANCELADA OU CADUCA	1006800980039	PO INALANTE	08/08/2001	36 meses
4	200 MCG CAP INAL OR CT BL AL PLAS TRANS X 60 + INAL ATIVA	1006800980047	PO INALANTE	08/08/2001	24 meses

09/08/2018

Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

005996
eg

5	400 MCG PÓ ENCAP P/ INAL CT 3 BL AL PLAS INC X 10 + INAL CANCELADA OU CADUCA	1006800980055	PO INALANTE	08/08/2001	36 meses
6	400 MCG CAP INAL OR CT BL AL PLAS TRANS X 60+ INAL ATIVA	1006800980063	PO INALANTE	08/08/2001	24 meses
Voltar					

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: BISSULFATO DE CLOPIDOGREL

Nome da Empresa Detentora do Registro	BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A	CNPJ	05.161.069/0001- 10	Autorização	1.05.584-9
Processo	25351.010593/2011- 56	Categoria Regulatória		Data do registro	09/05/2016
Nome do Produto	BISSULFATO DE CLOPIDOGREL	Registro	155840510	Vencimento do registro	05/2021
Princípio Ativo	bissulfato de clopidogrel			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	OUTROS MEDICAMENTOS DE AÇÃO NO APARELHO CARDIOVASCULAR			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	75MG COM REV CT BL ALU ALU X 10 ATIVA	1558405100018	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/05/2016	24 meses
2	75MG COM REV CT BL ALU ALU X 14 ATIVA	1558405100026	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/05/2016	24 meses
3	75MG COM REV CT BL ALU ALU X 28 ATIVA	1558405100034	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/05/2016	24 meses
4	75MG COM REV CT BL ALU ALU X 30 ATIVA	1558405100042	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/05/2016	24 meses
5	75MG COM REV CX BL ALU ALU X 490 (EMB HOSP) ATIVA	1558405100050	COMPRIMIDO REVESTIDO	09/05/2016	24 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: RETEMIC

Nome da Empresa Detentora do Registro	APSEN FARMACEUTICA S/A	CNPJ	62.462.015/0001-29	Autorização	1.00.118-8
Processo	25000.012951/9579	Categoria Regulatória		Data do registro	26/12/1995
Nome do Produto	RETEMIC	Registro	101180108	Vencimento do registro	12/2020
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE OXIBUTININA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIESPASMÓDICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1011801080011	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/1995	24 meses
2	5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1011801080021	COMPRIMIDO SIMPLES	26/12/1995	24 meses
3	1 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML + COL ATIVA	1011801080038	XAROPE	26/12/1995	24 meses
4	1 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 240 ML + COL ATIVA	1011801080046	XAROPE	26/12/1995	24 meses
5	1 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 60 ML + COL ATIVA	1011801080054	XAROPE	26/12/1995	24 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: COLCHIS

Nome da Empresa Detentora do Registro	APSEN FARMACEUTICA S/A	CNPJ	62.462.015/0001-29	Autorização	1.00.118-8
Processo	25000.009375/9591	Categoria Regulatória		Data do registro	31/01/1996
Nome do Produto	COLCHIS	Registro	101180109	Vencimento do registro	01/2021
Princípio Ativo	COLCHICINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIGOTOSOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,5 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 20 ATIVA	1011801090017	COMPRIMIDO SIMPLES	31/01/1996	24 meses
2	0,5 MG COM CT STR X 20 CANCELADA OU CADUCA	1011801090025	COMPRIMIDO SIMPLES	31/01/1996	24 meses
3	1,0 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 20 CANCELADA OU CADUCA	1011801090033	COMPRIMIDO SIMPLES	31/01/1996	24 meses
4	0,5 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 30 ATIVA	1011801090041	COMPRIMIDO SIMPLES	31/01/1996	24 meses

Voltar

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: ARTRODAR

Nome da Empresa Detentora do Registro	TRB PHARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	61.455.192/0001- 15	Autorização	1.00.341-7
Processo	25000.020815/9354	Categoria Regulatória		Data do registro	24/04/2002
Nome do Produto	ARTRODAR	Registro	103410052	Vencimento do registro	12/2020
Princípio Ativo	DIACEREÍNA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente	-	Bula Profissional	-

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	50 MG CAP GEL CT FR VD AMB X 30 CANCELADA OU CADUCA	1034100520014	CAPSULA GELATINOSA DURA	24/04/2002	48 meses
2	50 MG CAP GEL CT 3 BL AL PLAS INC X 10 ATIVA	1034100520022	CAPSULA GELATINOSA DURA	24/04/2002	36 meses

Voltar

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: NEOVLAR

Nome da Empresa Detentora do Registro	BAYER S.A.	CNPJ	18.459.628/0001-15	Autorização	1.07.056-8
Processo	25351.091788/2008-61	Categoria Regulatória		Data do registro	13/12/2010
Nome do Produto	NEOVLAR	Registro	170560062	Vencimento do registro	12/2019
Princípio Ativo	ETINILESTRADIOL, LEVONORGESTREL			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTICONCEPCIONAIS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,25 MG + 0,05 MG DRG CT BL CALEND AL PLAS TRANS X 21 ATIVA	1705600620019	DRAGEA SIMPLES	13/12/2010	36 meses
2	0,25 MG + 0,05 MG DRG CT BL CALEND AL PLAS TRANS X 63 ATIVA	1705600620027	DRAGEA SIMPLES	13/12/2010	36 meses
3	0,25 MG + 0,05 MG DRG CT BL CALEND AL PLAS TRANS X 1050 ATIVA	1705600620035	DRAGEA SIMPLES	13/12/2010	36 meses

Voltar

Jo
11
R
S

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: REUQUINOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	APSEN FARMACEUTICA S/A	CNPJ	62.462.015/0001-29	Autorização	1.00.118-8
Processo	25351.004767/0249	Categoria Regulatória		Data do registro	07/08/2002
Nome do Produto	REUQUINOL	Registro	101180162	Vencimento do registro	08/2022
Princípio Ativo	SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIMALARICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 7 CANCELADA OU CADUCA	1011801620016	COMPRIMIDO REVESTIDO	07/08/2002	24 meses
2	200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14 CANCELADA OU CADUCA	1011801620024	COMPRIMIDO REVESTIDO	07/08/2002	24 meses
3	200 MG COM REV CT 2 BL AL PLAS INC X 15 CANCELADA OU CADUCA	1011801620032	COMPRIMIDO REVESTIDO	07/08/2002	24 meses
4	200 MG COM REV CT 4 BL AL PLAS INC X 15 CANCELADA OU CADUCA	1011801620040	COMPRIMIDO REVESTIDO	07/08/2002	24 meses
5	400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1011801620059	COMPRIMIDO REVESTIDO	07/08/2002	24 meses

02/08/2018

Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

006003

29

6	400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1011801620067	COMPRIMIDO REVESTIDO	07/08/2002	24 meses
7	400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14 ATIVA	1011801620075	COMPRIMIDO REVESTIDO	07/08/2002	24 meses
8	400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 ATIVA	1011801620083	COMPRIMIDO REVESTIDO	07/08/2002	24 meses

Voltar

Handwritten marks and signatures at the bottom of the page.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: levotiroxina sódica

Nome da Empresa Detentora do Registro	MERCK S/A	CNPJ	33.069.212/0001-84	Autorização	1.00.089-8
Processo	25351.129678/2017-71	Categoria Regulatória		Data do registro	02/05/2017
Nome do Produto	levotiroxina sódica	Registro	100890392	Vencimento do registro	05/2022
Princípio Ativo	LEVOTIROXINA SÓDICA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	HORMONIOS TIREOIDEANOS SIMPLES OU ASSOCIADOS ENTRE SI			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1008903920019	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
2	25 MCG COM CT BL AL AL X 50 ATIVA	1008903920027	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
3	25 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1008903920035	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
4	50 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1008903920043	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
5	50 MCG COM CT BL AL AL X 50 ATIVA	1008903920051	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
6	50 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1008903920061	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses

7	75 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1008903920078	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
8	75 MCG COM CT BL AL AL X 50 ATIVA	1008903920086	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
9	75 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1008903920094	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
10	100 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1008903920108	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
11	100 MCG COM CT BL AL AL X 50 ATIVA	1008903920116	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
12	100 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1008903920124	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
13	125 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1008903920132	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
14	125 MCG COM CT BL AL AL X 50 ATIVA	1008903920140	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
15	125 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1008903920159	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
16	150 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1008903920167	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
17	150 MCG COM CT BL AL AL X 50 ATIVA	1008903920175	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
18	150 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1008903920183	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
19	175 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1008903920191	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
20	175 MCG COM CT BL AL AL X 50 ATIVA	1008903920205	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
21	175 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1008903920213	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
22	200 MCG COM CT BL AL AL X 30 ATIVA	1008903920221	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
23	200 MCG COM CT BL AL AL X 50 ATIVA	1008903920231	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses
24	200 MCG COM CT BL AL AL X 100 ATIVA	1008903920248	COMPRIMIDO SIMPLES	02/05/2017	24 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: LOSARTANA POTÁSSICA + HIDROCLOROTIAZIDA

Nome da Empresa Detentora do Registro	GERMED FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	45.992.062/0001-65	Autorização	1.00.583-3
Processo	25351.490787/2015-25	Categoria Regulatória		Data do registro	10/04/2017
Nome do Produto	LOSARTANA POTÁSSICA + HIDROCLOROTIAZIDA	Registro	105830887	Vencimento do registro	04/2022
Princípio Ativo	HIDROCLOROTIAZIDA, losartana potássica			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTI-HIPERTENSIVOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG + 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10 ATIVA	1058308870015	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
2	100 MG + 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 14 ATIVA	1058308870023	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
3	100 MG + 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 ATIVA	1058308870031	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
4	100 MG + 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 28 ATIVA	1058308870041	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses


30/07/2018

Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

006007
eg

5	100 MG + 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 ATIVA	1058308870058	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
6	100 MG + 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 ATIVA	1058308870066	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
7	100 MG + 25 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450 ATIVA	1058308870074	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
8	50 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10 ATIVA	1058308870082	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
9	50 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 14 ATIVA	1058308870090	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
10	50 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20 ATIVA	1058308870104	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
11	50 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 28 ATIVA	1058308870112	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
12	50 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 ATIVA	1058308870120	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
13	50 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 ATIVA	1058308870139	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
14	50 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 450 ATIVA	1058308870147	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
15	50 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 60 (EMB FRAC) ATIVA	1058308870155	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses
16	50 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL AL X 60 (EMB FRAC) ATIVA	1058308870163	COMPRIMIDO REVESTIDO	10/04/2017	24 meses

Ministério da Saúde


 Agência Nacional
de Vigilância Sanitária
www.anvisa.gov.br

Consulta de Produtos

Institucional

Anvisa Divulga

Serviços

Áreas de Atuação

Legislação

Espaço
CidadãoProfissional
de SaúdeSetor
Regulado

Detalhe do Produto : OPTIVE

Nome da Empresa:	ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA		
CNPJ:	43.426.626/0001-77	Autorização:	1001478
Nome Comercial:	OPTIVE		
Categoria:	EMOLIENTES E PROTETORES OFTÁLMICOS		
Registro:	101470170		
Processo:	25351.411898/2006-92		
Vencimento do Registro:	10/2017		

Apresentação ATIVA	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
9,0 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 3 ML	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	1	01/10/2007
Validade:	24 meses	Registro:	1014701700012
Princípio Ativo:	GLICERINA / CARBOXIMETILCELULOSE SÓDICA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO DE PLÁSTICO OPACO GOTEJADOR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		

Apresentação ATIVA	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
9,0 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	2	01/10/2007
Validade:	24 meses	Registro:	1014701700020
Princípio Ativo:	GLICERINA / CARBOXIMETILCELULOSE SÓDICA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO DE PLÁSTICO OPACO GOTEJADOR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		

Apresentação ATIVA	Forma Física	Nº Apres.	Data de Publicação
9,0 MG/ML + 5 MG/ML SOL OFT CT FR PLAS OPC GOT X 10 ML	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	3	01/10/2007
Validade:	24 meses	Registro:	1014701700039
Princípio Ativo:	CARBOXIMETILCELULOSE SÓDICA / GLICERINA		
Complemento Diferencial da Apresentação:	[sem dados cadastrados]		
Embalagem:	FRASCO DE PLÁSTICO OPACO GOTEJADOR - Primária CARTUCHO DE CARTOLINA - Secundária		
Local de Fabricação:	Fabricantes Nacionais ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA - BRASIL Fabricantes Internacionais [sem dados cadastrados]		

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: REVOC

Nome da Empresa Detentora do Registro	ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA	CNPJ	56.998.701/0001-16	Autorização	1.00.553-1
Processo	25351.413066/2013-94	Categoria Regulatória		Data do registro	17/08/2015
Nome do Produto	REVOC	Registro	105530367	Vencimento do registro	08/2020
Princípio Ativo	MALEATO DE FLUVOXAMINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIDEPRESSIVOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15 ATIVA	1055303670013	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses
2	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1055303670021	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses
3	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7 ATIVA	1055303670031	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses
4	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8 ATIVA	1055303670048	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses

02/08/2018

Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

006010
cg.

5	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 15 ATIVA	1055303670056	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses
6	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1055303670064	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses
7	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1055303670072	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses
8	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 90 ATIVA	1055303670080	COMPRIMIDO REVESTIDO	17/08/2015	24 meses

Voltar

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CONDROFLEX

Nome da Empresa Detentora do Registro	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A	CNPJ	55.980.684/0001-27	Autorização	1.02.214-1
Processo	25351.016310/0160	Categoria Regulatória		Data do registro	11/04/2003
Nome do Produto	CONDROFLEX	Registro	122140069	Vencimento do registro	04/2023
Princípio Ativo	CONDROITINA SULFATO DE SÓDIO, SULFATO DE CONDROITINA, SULFATO DE GLICOSAMINA, SULFATO POLICRISTALINO DE GLICOSAMINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	OUTROS PRODUTOS COM AÇÃO NO SISTEMA MUSCULO ESQUELETICO			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20 ATIVA	1221400690013	CAPSULA GELATINOSA DURA	11/04/2003	24 meses
Princípio Ativo	SULFATO DE GLICOSAMINA CONDROITINA SULFATO DE SÓDIO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
5	1,5 + 1,2 G PO OR CT 30 SACH X 4,135 G ATIVA	1221400690056	PO ORAL	11/04/2003	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	1,5 G + 1,2 G PO OR CT 7 SACHES X 4,135 G ATIVA	1221400690064	PO ORAL	11/04/2003	24 meses

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 90 ATIVA	1221400690072	CAPSULA GELATINOSA DURA	11/04/2003	24 meses

[Voltar](#)

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: VALSARTANA

Nome da Empresa Detentora do Registro	GERMED FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	45.992.062/0001-65	Autorização	1.00.583-3
Processo	25351.523482/2015-15	Categoria Regulatória		Data do registro	12/12/2016
Nome do Produto	VALSARTANA	Registro	105830842	Vencimento do registro	12/2021
Princípio Ativo	VALSARTANA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTI-HIPERTENSIVOS SIMPLES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	40MG COM REV CT BL AL AL X 15 CANCELADA OU CADUCA	1058308420011	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
2	40MG COM REV CT BL AL AL X 30 CANCELADA OU CADUCA	1058308420028	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
3	40MG COM REV CT BL AL AL X 60 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1058308420036	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
4	40MG COM REV CT BL AL AL X 90 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1058308420044	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses

5	40MG COM REV CT BL AL AL X 120 (EMB HOSP) CANCELADA OU CADUCA	1058308420052	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
6	80MG COM REV CT BL AL AL X 15 ATIVA	1058308420060	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
7	80MG COM REV CT BL AL AL X 30 ATIVA	1058308420079	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
8	80MG COM REV CT BL AL AL X 60 (EMB HOSP) ATIVA	1058308420087	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
9	80MG COM REV CT BL AL AL X 90 (EMB HOSP) ATIVA	1058308420095	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
10	80MG COM REV CT BL AL AL X 120 (EMB HOSP) ATIVA	1058308420109	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
11	160MG COM REV CT BL AL AL X 15 ATIVA	1058308420117	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
12	160MG COM REV CT BL AL AL X 30 ATIVA	1058308420125	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
13	160MG COM REV CT BL AL AL X 60 (EMB HOSP) ATIVA	1058308420133	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
14	160MG COM REV CT BL AL AL X 90 (EMB HOSP) ATIVA	1058308420141	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
15	160MG COM REV CT BL AL AL X 120 (EMB HOSP) ATIVA	1058308420151	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
16	320 MG COM REV. CT BL AL/AL X 15 ATIVA	1058308420168	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
17	320 MG COM REV. CT BL AL/AL X 30 ATIVA	1058308420176	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses
18	320 MG COM REV. CT BL AL/AL X 60 (EMB HOSP) ATIVA	1058308420184	COMPRIMIDO REVESTIDO	12/12/2016	24 meses

**DECLARAÇÃO DE INEXISTÊNCIA DE FATO IMPEDITIVO DE LICITAR OU
CONTRATAR COM A ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA**

**CONSÓRCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE CONIMS
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 33/2018**

A empresa DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA, inscrita no CNPJ nº 76.386.283/0001-13, Inscrição Estadual: 3160386206, sediada na Rua José Fraron, nº 155, sala 01, Bairro Fraron, CEP: 85.503-320, Pato Branco - PR, por meio de seu representante legal, **DECLARA**, sob as penas da lei, que não está sujeita a qualquer impedimento legal para licitar ou contratar com a Administração, ciente da obrigatoriedade de declarar ocorrências posteriores.

Por ser expressão de verdade firmamos o presente.

76.386.283/0001-13

DIMEVA DISTRIBUIDORA
E IMPORTADORA LTDA

RUA JOSÉ FRARON, 155 - SALA 01
FRARON - CEP 85.503-320

PATO BRANCO

PR

Maurício Maciag

Pato Branco, 20 de Novembro de 2018.

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA
MAURICIO MACIAG/ SÓCIO- ADMINISTRADOR

CPF: 039.087.819-73

RG: 6.794.362-7 SSP/PR

**DECLARAÇÃO DE REGULARIDADE NO MINISTÉRIO DO TRABALHO
EM ATENDIMENTO AO DISPOSTO NO ARTIGO 7º DA CONSTITUIÇÃO
FEDERAL**

**CONSÓRCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE CONIMS
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 33/2018**

A empresa DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA, inscrita no CNPJ sob o nº 76.386.283/0001-13, Inscrição Estadual: 3160386206, com sede na Rua José Fraron, nº 155, sala 01, Bairro Fraron, Pato Branco – PR, por meio de seu representante legal, **DECLARA**, sob penas da Lei, para fins do disposto no inciso V do artigo 27 da Lei Federal n.º 8.666/93, de 21 de junho de 1.993, acrescido pela Lei n.º 9.854, de 27 de outubro de 1999, que não emprega menor de dezoito anos em trabalho noturno, perigoso ou insalubre e que não emprega menor de dezesseis anos.

Por ser expressão da verdade, firmamos a presente.

76.386.283/0001-13

DIMEVA DISTRIBUIDORA
E IMPORTADORA LTDA

RUA JOSÉ FRARON, 155 - SALA 01
FRARON - CEP 85.503-320

PATO BRANCO

PR

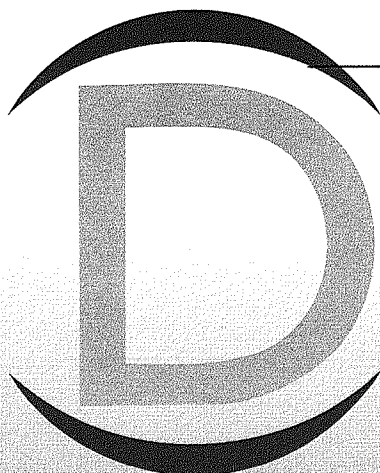
Pato Branco, 20 de Novembro de 2018.

Maurício Maciag

DIMEVA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA LTDA
MAURICIO MACIAG/ SÓCIO- ADMINISTRADOR

CPF: 039.087.819-73

RG: 6.794.362-7



Dimeva
Distribuidora e Importadora

006017
g
item 10

estradiol + acetato de noretisterona
GERMED FARMACÊUTICA LTDA
Comprimidos revestidos
2 mg + 1 mg

[Handwritten marks and signatures]

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**estradiol + acetato de noretisterona**

"Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestido de 2mg + 1mg: embalagens com 28 e 84 comprimidos revestidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido revestido contém:

estradiol..... 2 mg

acetato de noretisterona..... 1 mg

excipiente* q.s.p..... com rev

*lactose monoidratada, crospovidona, povidona, polissorbato 80, estearato de magnésio, álcool isopropílico, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro vermelho, álcool etílico, água purificada.

INFORMAÇÕES À PACIENTE:

Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante ler as informações contidas na bula, verificar o prazo de validade, o conteúdo e a integridade da embalagem.

Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.

Leia com atenção as informações presentes na bula antes de usar o produto, pois ela contém informações sobre os benefícios e os riscos associados ao uso de terapia hormonal. Você também encontrará informações sobre o uso adequado do medicamento e sobre a necessidade de consultar o seu médico regularmente.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O **estradiol + acetato de noretisterona** é um medicamento destinado à terapia de reposição hormonal (TRH), para alívio dos sintomas associados à menopausa e prevenção da osteoporose. Converse com seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do produto e sua utilização.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O **estradiol + acetato de noretisterona** contém dois tipos de hormônio, o estradiol e o progestógeno (acetato de noretisterona). Desta forma, este medicamento repõe os hormônios que o organismo não produz mais. O estradiol previne e/ou alivia os sintomas desagradáveis da menopausa, como fogachos, sudorese, alterações no sono, nervosismo, irritabilidade, tontura, dor de cabeça, incontinência urinária, ressecamento vaginal e queimação e dor durante a relação sexual. O acetato de noretisterona evita o espessamento da camada de revestimento do útero e induz redução (e em algumas mulheres, a eliminação) do sangramento semelhante ao menstrual.

Converse com seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do produto e sua utilização.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O **estradiol + acetato de noretisterona** é contraindicado em caso de gravidez ou amamentação; sangramento vaginal de causa desconhecida; presença ou suspeita de câncer de mama; presença ou suspeita de câncer que pode se desenvolver sob a influência de hormônios sexuais; presença ou história de tumor de fígado (benigno ou maligno), doença grave de fígado; história recente de ataque cardíaco e/ou derrame; história atual ou anterior de trombose (formação de coágulo sanguíneo) nos vasos sanguíneos das pernas (trombose venosa profunda) ou dos pulmões (embolia pulmonar); alto risco de trombose venosa ou arterial (coágulo sanguíneo); níveis muito elevados de um tipo especial de gordura (triglicérides) no sangue; hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula. Se qualquer uma dessas condições surgir pela primeira vez durante a terapia de reposição hormonal, descontinue o uso imediatamente e consulte seu médico.



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

Advertências e Precauções

Antes de iniciar ou reiniciar o tratamento, seu médico poderá solicitar a realização de exames clínico geral e ginecológico detalhados, que devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical de rotina, além de uma avaliação do seu histórico clínico e familiar. Durante o tratamento, consulte o médico em intervalos regulares para submeter-se a exames de controle. Seu médico irá discutir com você os benefícios e os riscos do uso de **estradiol + acetato de noretisterona**. Ele irá verificar, por exemplo, se você tem risco mais elevado de trombose devido a uma combinação de fatores. Neste caso, o risco pode ser ainda maior.

Em caso de suspeita ou presença de doença no fígado, seu médico irá monitorar sua função hepática regularmente.

Em caso de presença de prolactinoma no lóbulo anterior da glândula pituitária (hipófise) (crescimento da parte anterior de uma glândula, ou seja, um órgão que secreta certas substâncias, localizado no cérebro, chamada glândula pituitária), é necessário acompanhamento médico rigoroso, incluindo avaliação periódica dos níveis de prolactina.

O **estradiol + acetato de noretisterona** não é um contraceptivo oral. Se necessário, devem ser utilizadas medidas adequadas não-hormonais para evitar a possibilidade de gravidez, com exceção dos métodos de ritmo (tabelinha) e da temperatura.

Dois grandes estudos clínicos realizados com estrogênios equinos conjugados (EEC) combinados com acetato de medroxiprogesterona (AMP), hormônios utilizados na terapia de reposição hormonal (TRH), sugerem que o risco de ocorrência de ataque cardíaco (infarto do miocárdio) pode aumentar discretamente no primeiro ano de uso destas substâncias. Este risco não foi observado em um grande estudo clínico realizado somente com estrogênios equinos conjugados (EEC). Em dois outros grandes estudos clínicos realizados com estes hormônios, o risco de ocorrer derrame aumentou em 30 a 40%.

Embora estes estudos não tenham sido feitos com **estradiol + acetato de noretisterona**, não se deve usar este medicamento para prevenir doença cardíaca ou derrame.

Se a TRH for utilizada na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo, deve-se manter cuidadosa supervisão, portanto, certifique-se com o seu médico se você tem:

- risco aumentado de trombose (formação de coágulo sanguíneo). Este risco aumenta com a idade, podendo ser maior nos seguintes casos: se você ou algum familiar direto teve trombose nos vasos sanguíneos das pernas ou dos pulmões, se você está acima do peso e se você tem veias varicosas. Se você já usa **estradiol + acetato de noretisterona**, informe seu médico com antecedência sobre qualquer hospitalização ou cirurgia programada. O risco de trombose venosa profunda pode aumentar temporariamente com cirurgias de grande porte, traumatismos graves ou imobilização prolongada.
- miomas uterinos;
- presença ou histórico de endometriose (presença de tecido de revestimento do útero em locais onde normalmente não seria encontrado);
- doença do fígado ou da vesícula biliar;
- icterícia durante a gravidez ou durante o uso prévio de esteroides sexuais;
- diabetes;
- níveis elevados de triglicérides (um tipo de gordura do sangue);
- pressão alta;
- presença ou histórico de cloasma (pigmentação marrom-amarelada na pele). Neste caso, evite a exposição excessiva ao sol ou à radiação ultravioleta durante a terapia de reposição hormonal;
- epilepsia;
- dor nas mamas ou mamas com nódulos (doença benigna da mama);
- asma;
- enxaqueca;
- porfiria (doença hereditária);
- surdez hereditária (otosclerose);
- lúpus eritematoso sistêmico (LES, doença imunológica crônica);
- presença ou histórico de coreia menor (doença que provoca movimentos involuntários e anormais do corpo);
- episódios de inchaço em partes do corpo como nas mãos, pés, face, vias aéreas, causados por angioedema hereditário. O hormônio estradiol do **estradiol + acetato de noretisterona** pode induzir ou intensificar estes sinais e sintomas de angioedema hereditário;
- 65 anos ou mais se a TRH estiver sendo iniciada, pois há evidências limitadas de estudos clínicos que mostram que o tratamento hormonal pode aumentar o risco de perda significativa de habilidades intelectuais como memória (demência).

TRH e o câncer

- Câncer endometrial

O risco de câncer na camada de revestimento do útero (câncer endometrial) aumenta quando estrogênios são utilizados isoladamente por períodos prolongados. O progestógeno de **estradiol + acetato de noretisterona** diminui esse risco.

- Câncer de mama

O câncer de mama tem sido diagnosticado com frequência um pouco maior entre as usuárias de TRH por vários anos. O risco aumenta com a duração do tratamento, e pode ser menor ou até neutro com produtos contendo somente estrogênio. Quando se interrompe o uso de TRH, este risco aumentado desaparece em poucos anos.

Aumentos similares nos diagnósticos de câncer de mama são observados, por exemplo, em casos de atraso da menopausa natural, consumo de bebida alcoólica ou obesidade.

A TRH pode alterar a imagem da mamografia (aumenta a densidade de imagens mamográficas). Isto pode dificultar a detecção mamográfica de câncer em alguns casos.

Desta maneira, seu médico pode optar pelo uso de outras técnicas de exame para detecção de câncer de mama.

Tem-se observado que tumores diagnosticados em usuárias atuais ou recentes de TRH tendem a ser mais bem diferenciados (menos agressivos) do que os verificados em nãousuárias.

Dados referentes à localização fora da área da mama não são conclusivos.

- Câncer de ovário:

O câncer de ovário é menos comum do que o câncer de mama. Alguns estudos mostram um ligeiro aumento do risco global de desenvolver câncer de ovário em mulheres que usaram TRH quando comparado com as que nunca usaram TRH. Em mulheres que atualmente usam TRH, esse risco foi mais aumentado. Estas associações não foram mostradas em todos os estudos. Não há evidência consistente de que o risco de desenvolver câncer de ovário esteja relacionado com a duração do uso da TRH. No entanto, o risco pode ser mais relevante com o uso prolongado (durante vários anos).

- Tumor no fígado

Em casos raros foram observados tumores benignos de fígado e, mais raramente, tumores malignos de fígado durante ou após o uso de hormônios como os contidos em **estradiol + acetato de noretisterona**.

Em casos isolados, estes tumores causaram sangramento intraabdominal com risco para a vida da paciente. Embora esses eventos sejam extremamente improváveis, informe seu médico se ocorrer quaisquer distúrbios abdominais incomuns que não desapareçam em um curto espaço de tempo.

Avise imediatamente ao médico, pois podem ser motivos para descontinuação do tratamento: aparecimento pela primeira vez de dores de cabeça do tipo enxaqueca, piora de enxaqueca preexistente ou dores de cabeça com frequência e intensidade não habituais; perturbações repentinas dos sentidos (por exemplo: da visão ou da audição) e inflamação das veias (flebite).

Durante a terapia com **estradiol + acetato de noretisterona**, descontinue o tratamento imediatamente e avise seu médico se você apresentar: falta de ar e tosse com sangue, dores incomuns ou inchaço dos braços ou pernas, dificuldade respiratória repentina e desmaio, que podem ser sinais indicativos de coágulo.

O tratamento com **estradiol + acetato de noretisterona** também deve ser interrompido em caso de ocorrência de gravidez ou desenvolvimento de icterícia.

Se ocorrer sangramento após um longo intervalo de amenorreia, informe seu médico, pois isso deve ser investigado.

Gravidez e lactação

Este medicamento é contraindicado para mulheres grávidas. Se ocorrer gravidez durante a utilização de **estradiol + acetato de noretisterona**, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. O uso de TRH é contraindicado durante a amamentação, pois pequenas quantidades de hormônios sexuais podem ser excretadas no leite materno.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram observados efeitos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas em usuárias de **estradiol + acetato de noretisterona**

Ingestão concomitante com outras substâncias

Não utilize contraceptivos hormonais. Consulte seu médico quanto a métodos contraceptivos, se necessário.

Alguns medicamentos podem ter influência nos níveis de **estradiol + acetato de noretisterona** no sangue e interferir com a terapia de reposição hormonal (TRH) podendo causar sangramento inesperado e/ou diminuir o efeito da TRH. Incluem-se aqueles usados para o tratamento de epilepsia (por exemplo, fenitoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina e, possivelmente oxcarbazepina, topiramato, felbamato), de tuberculose (por exemplo, rifampicina), de infecção pelos vírus que causam hepatite C e HIV (conhecidos como inibidores de protease e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa), de infecções por fungos (griseofulvina, antifúngicos azólicos, por exemplo, fluconazol, itraconazol, cetoconazol e voriconazol), de infecções bacterianas (antibióticos macrolídeos, por exemplo, claritromicina e eritromicina), de certas doenças do coração e pressão alta (bloqueadores de canal de cálcio, por exemplo, verapamil e diltiazem). Incluem-se também erva de São João, suco de toranja (*grapefruit*) e paracetamol.

Ingestão de álcool

A ingestão excessiva de bebidas alcoólicas durante a terapia de reposição hormonal pode interferir no tratamento.

Exames laboratoriais:

A TRH pode afetar os resultados de certos exames laboratoriais. Informe ao seu médico ou à equipe do laboratório que você está em terapia de reposição hormonal.

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

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

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

O **estradiol + acetato de noretisterona** deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

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

Características organolépticas: Comprimido revestido na cor rosa, circular e biconvexo.

“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?

Siga rigorosamente o procedimento indicado, pois o não-cumprimento pode ocasionar falhas na obtenção dos resultados.

Se você está começando sua primeira cartela de **estradiol + acetato de noretisterona** e não utilizou outra terapia hormonal anteriormente, você pode iniciar o uso de **estradiol + acetato de noretisterona** a qualquer momento.

Se você está começando sua primeira cartela de **estradiol + acetato de noretisterona** e utilizou outra terapia hormonal anteriormente, você deve seguir uma das opções a seguir:

- Se você estiver mudando de um produto contínuo monofásico que contenha todos os comprimidos de uma mesma cor, você pode iniciar o uso de **estradiol + acetato de noretisterona** a qualquer momento.

- Se você estiver mudando de uma TRH contínua sequencial ou cíclica (os comprimidos da cartela são de pelo menos duas cores diferentes ou existe uma pausa entre as cartelas), você deve completar o ciclo atual da terapia utilizada antes de iniciar o uso de **estradiol + acetato de noretisterona**.

Respeite a orientação do seu médico quanto ao dia de início do tratamento. O emprego deste produto é adequado apenas para mulheres cuja última menstruação natural tenha ocorrido há, pelo menos, um ano.

Para facilitar o seu controle da ingestão diária do comprimido, os dias da semana encontram-se impressos em cada cartela de **estradiol + acetato de noretisterona**. Inicie com o comprimido assinalado com o dia da semana correspondente, seguindo a direção das setas até o término da cartela.

Ingerir um comprimido rosa por dia com ajuda de pequena quantidade de líquido, sem mastigar e de preferência sempre à mesma hora do dia.

O tratamento é contínuo, isto é, após terminar a primeira cartela (28 comprimidos), deve-se começar a próxima no dia seguinte.

Informações adicionais para populações especiais:**- Crianças e adolescentes**

O **estradiol + acetato de noretisterona** não é indicado para o uso em crianças e adolescentes.

- Pacientes idosas

Não existem dados que sugiram a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosas. Informe seu médico se você tem 65 anos ou mais (vide item "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

- Pacientes com disfunção hepática

O **estradiol + acetato de noretisterona** não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção hepática. O **estradiol + acetato de noretisterona** é contraindicado em mulheres com doença hepática grave (vide item "Quando não devo usar este medicamento?").

- Pacientes com disfunção renal

O **estradiol + acetato de noretisterona** não foi especificamente estudado em pacientes com disfunção renal. Dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajuste de dose nesta população de pacientes.

"Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico."

"Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado."

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

Se ocorrer o esquecimento da tomada de um comprimido, deve-se ingeri-lo o quanto antes.

Se o atraso for de mais de 24 horas, nenhum comprimido adicional deve ser ingerido. Pode ocorrer sangramento irregular se você esquecer de tomar **estradiol + acetato de noretisterona** por vários dias.

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

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

As reações adversas mais graves que estão associadas à utilização da terapia de reposição hormonal estão citadas no item "O que devo saber antes de usar este medicamento?".

Outros sintomas, que podem ou não serem causados pela TRH, e que em alguns casos são provavelmente sintomas do climatério, foram reportados em usuárias submetidas a diferentes produtos para TRH:

- Reações adversas comuns (entre 1 e 10 pessoas a cada 100 usuárias podem apresentar estas reações): aumento ou diminuição de peso corporal, dor de cabeça, dor abdominal, náusea, erupção cutânea, coceira, sangramento uterino/vaginal incluindo gotejamento (sangramentos irregulares normalmente desaparecem com a continuação do tratamento).

- Reações adversas incomuns (entre 1 e 10 pessoas a cada 1.000 usuárias podem apresentar estas reações): reação alérgica, estados depressivos, tontura, distúrbios visuais, palpitação, má digestão, eritema nodoso (nódulos avermelhados e dolorosos), urticária, dor e hipersensibilidade dolorosa nas mamas, edema.

- Reações adversas raras (entre 1 e 10 pessoas a cada 10.000 usuárias podem apresentar estas reações): ansiedade, aumento ou diminuição do desejo sexual (libido), enxaqueca, intolerância às lentes de contato, distensão abdominal, vômito, crescimento excessivo de pêlos, acne, câibras musculares, dismenorria (cólica menstrual), secreção vaginal, síndrome semelhante à pré-menstrual, aumento das mamas, fadiga. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas também devem ser considerados.

Em mulheres com episódios de inchaço em partes do corpo como nas mãos, pés, face, vias aéreas, causados por angioedema hereditário, o hormônio estradiol do **estradiol + acetato de noretisterona** pode induzir ou intensificar estes sinais e sintomas (Veja o item "O que devo saber antes de usar este medicamento?").

Em alguns estudos, a ocorrência de câncer de ovário foi observada com frequência ligeiramente maior em usuárias de TRH (TRH com apenas estrogênio ou combinado de estrogênio-progestógeno). O risco pode ser mais relevante com o uso prolongado (durante vários anos).

"Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento."

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

Não há relatos de efeitos adversos relacionados à superdose. A superdose pode causar náuseas, vômitos e sangramento irregular. Não é necessário tratamento específico, mas caso você não tenha certeza, consulte o seu médico.

006023

cg

“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

Registro MS nº. 1.0583.0781.

Farm. Resp.: Dra. Maria Geisa Pimentel de Lima e Silva

CRF - SP nº. 8.082

Registrado por:

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

CEP 13186-901, Hortolândia – SP

CNPJ: 45.992.062/0001-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por:

EMS S/A

São Bernardo do Campo – S.P

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



SAC 0800-7476000
www.germedpharma.com.br

Handwritten mark

Handwritten mark

Handwritten mark

820300

Histórico de alteração para a bula

Bula Paciente

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/02/2016	NA	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/02/2016	NA	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/02/2016	<p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?</p> <p>VP</p> <p>3. Características farmacológicas:</p> <p>4. Contraindicações:</p> <p>5. Advertências e precauções:</p> <p>6. Interações medicamentosas:</p> <p>9. Reações adversas:</p> <p>10. Superdose</p>	VP/VPS	Comprimidos revestido de 2mg + 1mg; 84 comprimidos revestidos.

CS

15/09/2014	0761879/14-4	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/09/2014	0761879/14-4	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/09/2014	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestido de 2mg + 1mg; embalagens com 28 e 84 comprimidos revestidos.
------------	--------------	---	------------	--------------	---	------------	---	--------	--

006026
eg
20
atem

Vi-Ferrin®

Laboratório Farmacêutico Elofar Ltda.

Solução Oral Gotas

**150 mg/ml de quelato de ferro +
0,25 mg/ml de ácido fólico +
7,5 mcg/ml de cianocobalamina**

Solução

**20 mg/ml de quelato de ferro +
0,333 mg/ml de ácido fólico +
1,0 mcg/ml de cianocobalamina**

Comprimido Revestido

**300 mg de quelato de ferro +
5 mg de ácido fólico +
15 mcg de cianocobalamina**

Vi-Ferrin®

quelato de ferro + ácido fólico + cianocobalamina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos em frascos contendo 30 e 60 comprimidos revestidos

Solução em frasco de vidro âmbar contendo 150 mL

Solução oral em frasco de vidro âmbar contendo 20 mL + conta-gotas

USO ORAL**Vi-ferrin®** solução oral gotas: **USO PEDIÁTRICO****Vi-ferrin®** solução: **USO ADULTO E PEDIÁTRICO****Vi-ferrin®** comprimido: **USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Cada comprimido revestido contém:**

quelato de ferro (correspondente a 41,66 mg de ferro elementar)..... 300 mg
 ácido fólico..... 5 mg
 cianocobalamina..... 15 mcg
 excipientes: cellactose, talco, estearato de magnésio, corante vermelho ponceaux, polímero de ácido metacrílico/metilmetacrilato, macrogol, álcool isopropílico, trietilcitrate, dióxido de titânio, água de osmose reversa.

Cada 15 mL da solução contém:

quelato de ferro (correspondente a 41,66 mg de ferro elementar)..... 300 mg
 ácido fólico..... 5 mg
 cianocobalamina..... 15 mcg
 excipientes: sacarina sódica, propilenoglicol, metilparabeno, propilparabeno, vanilina, essência de laranja, corante vermelho, corante azul indigo, hidróxido de sódio, água de osmose reversa.

Cada 1 mL (20 gotas) da solução gotas contém:

quelato de ferro (correspondente a 21,00 mg de ferro elementar)..... 150 mg
 ácido fólico..... 0,25 mg
 cianocobalamina..... 7,5 mcg
 excipientes: sacarina, hidróxido de sódio, propilenoglicol, metilparabeno, propilparabeno, essência de laranja, água de osmose reversa.

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

No tratamento de anemias por deficiência de ferro, estados de desnutrição e convalescença.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo prospectivo com 790 crianças de 6 a 36 meses, utilizou-se suplemento contendo ferro quelato glicinato em gotas na dose de 5mg/kg/dia, por um período de 12 semanas. A resposta ao tratamento foi positiva em 85,3% das crianças, com aumento médio de 1,6 g/dL nos valores de hemoglobina ($p < 0,001$)⁽¹⁾. Em outro estudo, grupos de mulheres na 20ª semana de gestação receberam suplementação com 30 mg de ferro (n = 218 mulheres) ou 0 mg de ferro (n = 211 mulheres) até a 26ª – 29ª semana de gestação. A média de peso ao nascer foi maior nas crianças cujas mães utilizaram suplementação com ferro. A incidência de partos prematuros foi menor no grupo tratado (8%) em relação ao grupo placebo (14%)⁽²⁾. Em uma revisão recente, foi documentado que 50 a 70% de nascimentos afetados por malformações, descolamento de placenta, aborto, entre outros, poderiam ser prevenidos com a ingestão de ácido fólico antes e durante o período de gestação. Esta evidência é baseada em ensaios e estudos caso/controle realizados durante os últimos 20 anos. A concentração de ácido fólico utilizada nestes ensaios variou de 0,4 a 4,0mg/dia⁽³⁾. Em um estudo de 90 dias, pacientes com idade ≥ 16 anos, portadores de anemia megaloblástica devido à deficiência de cobalamina, foram randomizados para receber cobalamina 1000 mg via oral (VO) 1 vez por dia durante 10 dias, ou cobalamina 1000 mg via intramuscular (IM) durante 10 dias. Após 10 dias, ambos os tratamentos foram administrados uma vez por semana durante 4 semanas, e depois disso, uma vez por mês. Todos os parâmetros hematológicos avaliados melhoraram em ambos os grupos, demonstrando que a cobalamina VO é tão eficaz quanto a IM no tratamento de anemia megaloblástica⁽⁴⁾.

- (1) Tratamento da anemia ferropriva com ferro quelato glicinato e crescimento de crianças na primeira infância. (Ribeiro C, Sigulem, DM, 2008).
- (2) The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: A randomized controlled trial. (Siega-Riz AM, *et al*, 2006).
- (3) Cleft lip and palate: An adverse pregnancy outcome due to undiagnosed maternal and paternal coeliac disease. (Arakeri G, Arali V, Brennan PA, 2010).
- (4) Oral Versus Intramuscular Cobalamin Treatment in Megaloblastic Anemia: A Single-Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study. (Bolaman Z, *et al*, 2003).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ferro é um componente essencial para a formação fisiológica do heme e transporte de oxigênio, tendo uma função similar na produção da mioglobina. Após a administração via oral, o ferro passa através das células mucosas em estado ferroso e se une a proteína transferrina. Nessa forma, o ferro é transportado até a medula óssea para a produção de glóbulos vermelhos, estimulada pela eritropoetina. É geralmente absorvido na parte superior do intestino delgado e a absorção é aumentada quando os depósitos de ferro estão vazios, ou quando aumenta a produção de glóbulos vermelhos. Além de possuir maior absorção intestinal, o ferro quelato é tão efetivo e seguro quanto os sais de ferro. O ferro é encontrado em seres humanos, quase exclusivamente complexado a proteína ferritina ou em moléculas de hemossiderina. Aproximadamente 70% está na hemoglobina, 24% nos estoques de ferro como ferritina ou hemossiderina, 4% na mioglobina, 0,5% em enzimas e 0,1% na transferrina. Tanto os estoques de ferritina como os de hemossiderina estão localizados no fígado, sistema retículo endotelial, baço e medula óssea. Apresenta uma alta taxa de ligação a proteínas (cerca de 90%). O tempo para atingir a concentração máxima de ferro é de 2 a 3 horas após a administração. Não existe um mecanismo fisiológico de eliminação do ferro, podendo se acumular no organismo em quantidades tóxicas; entretanto, pequenas quantidades são perdidas diariamente na mudança de pelos, cabelos, unhas, assim como nas fezes, transpiração, leite materno, urina e menstruação, totalizando cerca de 0,5 a 1,5 mg por dia. O ácido fólico e a cianocobalamina (vitamina B12) são constituintes essenciais na dieta humana, sendo necessários para síntese de DNA e, conseqüentemente, para a proliferação celular. O ácido fólico intervém fundamentalmente no transporte e transferência metabólica dos grupos químicos monocarbonados (grupos metil e formil), através de prévia transformação em ácido tetrahidrofólico que é capaz de aceitar esses grupos químicos e formar coenzimas tais como o ácido folínico e o ácido metiltetrahidrofólico. Nessa forma, o ácido fólico intervém na transformação e síntese de diversos aminoácidos, transforma glicina em serina, atua sobre as purinas, piridinas e é necessário para que ocorra por metilação a transformação do uracil em timina; sendo essa reação essencial para a síntese do DNA. Corresponde por esse mecanismo que o ácido fólico tenha uma intervenção importante no metabólito essencial para a embriogênese e crescimento dos mamíferos superiores. A cianocobalamina (vitamina B12) desempenha um papel importante na síntese do DNA e na formação das nucleoproteínas, essencial para uma eritropoese normal. É indispensável à síntese da bainha de mielina. Na sua falta pode ocorrer anemia megaloblástica acompanhada de neuropatia. Para sua absorção no íleo, é necessária sua ligação com proteína secretada no estômago, o fator intrínseco. Uma vez absorvida é transportada por transcobalamina II, sendo levada aos tecidos. O maior sítio de armazenamento é o fígado. O ácido fólico e a cianocobalamina são eliminados principalmente via renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Vi-Ferrin® é contraindicado em pacientes com anemia não causada por deficiência de ferro ou que recebem transfusões de sangue repetidas. Este medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento não deve ser utilizado por período prolongado (mais do que seis meses) e nas doses acima das recomendadas, exceto por indicação médica. Na anemia perniciosa o risco/benefício da administração deste medicamento deve ser avaliado, pois o ácido fólico corrige as anomalias sanguíneas, porém os problemas neurológicos progridem de forma irreversível.

Cuidados e advertências para populações especiais:

O uso deste medicamento em pacientes com anemia perniciosa pode ocasionar problemas neurológicos. Pacientes com artrite reumatoide, insuficiência renal crônica, redução da função hepática e doença de Hodgkin podem apresentar hemocromatose durante a suplementação com ferro. Este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com úlcera péptica, enterite regional, colite ulcerativa, estreitamento intestinal e diverticulose. Pacientes que apresentam toxoplasmose devem evitar o uso deste medicamento.

Gestantes e lactantes:

Categoria C (não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou no período de amamentação sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Interações medicamento-medicamento:**

Fluoroquinolonas (norfloxacino, ciprofloxacino), tetraciclinas (oxitetraciclina, doxiciclina), fenitoína, antiácidos (hidróxido de alumínio e magnésio) e colestiramina diminuem a absorção do ferro. O ácido ascórbico aumenta a absorção do ferro, no entanto, essa maior absorção está associada a um aumento da incidência de efeitos adversos, tais como dor abdominal, náusea e pirose. O ácido fólico diminui o efeito da fenitoína, primidona, fenobarbital, pirimetamina e pode interferir na absorção de zinco. Redução das concentrações de ácido fólico pode ser induzida por contraceptivos orais (levonorgestrel, etinilestradiol); fenitoína; sulfassalazina; antituberculosos (rifampicina, isoniazida, estreptomicina) e antagonistas de ácido fólico como metotrexato, pirimetamina, triantereno, trimetoprima e sulfonamidas (sulfadiazina, sulfametoxazol). A resposta hematopoiética do ácido fólico é antagonizada por cloranfenicol. A cianocobalamina pode ter sua absorção diminuída por omeprazol, ácido ascórbico, aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina), ácido aminossalicílico, cloranfenicol, colchicina, anticonvulsivantes (fenitoína) e preparados de liberação lenta de potássio.

Interações medicamento-substância química:

O uso de álcool pode diminuir a absorção de ácido fólico e cianocobalamina.

Interações medicamento-exame laboratorial:

Antibióticos podem interferir com o método de ensaio microbiológico utilizado para determinar as concentrações de ácido fólico no soro e em eritrócitos, produzindo resultados falsamente baixos. A administração de ácido fólico pode normalizar a contagem sanguínea em pacientes com deficiência de vitamina B12, causando melhora aparente da anemia. Alterações de exames laboratoriais que podem ocorrer com o uso de quelato de ferro incluem: concentração plasmática da bilirrubina falsamente elevada; cálcio plasmático falsamente diminuído e o exame de sangue oculto nas fezes torna-se dificultoso, pois o ferro pode ocasionar escurecimento das fezes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, se observados os cuidados de armazenamento.

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

Características físicas e organolépticas: **Vi-Ferrin®** comprimido: comprimido circular, biconvexo e liso de cor vermelho carmim. **Vi-ferrin®** solução: líquido límpido de cor vermelho escuro a castanho avermelhado e odor de laranja. **Vi-ferrin®** solução oral gotas: líquido límpido a levemente turvo, de cor marrom ferrugem e odor de laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vi-Ferrin® deve ser utilizado apenas por via oral.

Comprimido revestido:

Adultos e adolescentes: 1 comprimido revestido, 2 vezes ao dia, preferencialmente antes das refeições. Os comprimidos devem ser tomados inteiros com água.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Solução:

Crianças até 20 kg: 5 mL, 2 vezes ao dia, preferencialmente antes das refeições.
Crianças acima de 20 kg: 15 mL ao dia, preferencialmente antes da principal refeição.
Adolescentes e Adultos: 15 mL, 2 vezes ao dia, preferencialmente antes das refeições.
Utilizar o copo medida até a marca indicativa de mL.

Solução oral gotas:

Lactentes e crianças de até 1 ano de idade: 1 gota (0,05 mL) por kg de peso ao dia.
Crianças até 20 kg: 10 gotas (0,5 mL), 2 vezes ao dia, preferencialmente antes das refeições.
Crianças acima de 20 kg: 20 gotas (1,0 mL), 2 vezes ao dia, preferencialmente antes das refeições.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O uso deste medicamento pode causar reações adversas dependendo da sensibilidade individual. O uso oral de ácido fólico pode ocasionar a presença de coloração amarela na urina, o que ocorre em doses elevadas e não tem significado clínico. Foram observadas as seguintes reações adversas, das mais comuns para as mais raras: Reação muito comum ($> 1/10$): dor abdominal, constipação, náusea, vômito, fezes escuras. Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): pirose, diarreia, a solução oral pode ocasionar mancha nos dentes. Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): reação alérgica, podendo apresentar rubor leve, mal-estar generalizado, prurido, erupção cutânea, broncoespasmo.

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

10. SUPERDOSE

A toxicidade aguda por ferro é geralmente observada em crianças que ingeriram acidentalmente comprimidos de ferro. Os sintomas consistem em dor abdominal, diarreia ou vômitos do conteúdo gástrico marrom ou sanguinolento. Sintomas que causam maior preocupação incluem: palidez ou cianose, cansaço, sonolência, hiperventilação devido à acidose e colapso cardiovascular. Deve ser induzido o vômito se a ingestão for recente.

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

DIZERES LEGAIS

REGISTRO M.S. - 1.0385.0093

Farm. Resp.: Alexandre Madeira de Oliveira – CRF/SC no 3684

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO ELOFAR LTDA.

S.A.C. 0800-600-1344 - sac@elofar.com.br - www.elofar.com.br

Rua Tereza Cristina, 67 - Florianópolis - Santa Catarina - CEP 88070-790

CNPJ: 83.874.628/0001-43 - INDÚSTRIA BRASILEIRA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/09/2014.



Handwritten marks and signatures at the bottom right corner.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/09/2018	-	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula -- RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão da apresentação com 30 comprimidos	VPS 02	150 MG/ML + 0,25 MG/ML + 7,5 MCG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 20 ML 20 MG/ML + 0,333 MG/ML + 1,0 MCG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 150 ML 300 MG + 5 MG + 15 MCG COM REV CT FR PLAS OPC X 60 300 MG + 5 MG + 15 MCG COM REV CT FR PLAS OPC X 30

006031

S

10

13/10/2014	09142461/41	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/01/2014	0083233/14-1	Renovação de Registro de Medicamento	15/09/2014	Versão Inicial, em adequação a RDC 47/2009	VPS 01	150 MG/ML + 0,25 MG/ML + 7,5 MCG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 20 ML 20 MG/ML + 0,333 MG/ML + 1,0 MCG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 150 ML 300 MG + 5 MG + 15 MCG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
------------	-------------	--	------------	--------------	--	------------	--	--------	---

006033

9

item 86

Miflasona[®]

(dipropionato de beclometasona)

Novartis Biociências SA

cápsulas com pó para inalação

200 ou 400 mcg

Bula do Profissional



11



MIFLASONA®
dipropionato de beclometasona

APRESENTAÇÕES

Miflasona® 200 ou 400 mcg – embalagens contendo 60 cápsulas com pó para inalação, com um inalador.

VIA INALATÓRIA
USO ADULTO e USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Miflasona® contém 200 ou 400 mcg de dipropionato de beclometasona.
Excipientes: lactose monohidratada e gelatina (componente das cápsulas).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento profilático da asma brônquica. Miflasona® apresenta vantagens terapêuticas aos pacientes não controlados adequadamente pelo uso ocasional de broncodilatadores e/ou de cromoglicato de sódio e aos pacientes com asma grave dependentes de corticosteroides sistêmicos ou de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Até o momento, nenhum estudo clínico formal foi realizado.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Glicocorticoide inalatório. Antiasmático. (R: Sistema Respiratório). **Código ATC:** R03BA01.

Propriedades farmacodinâmicas

O dipropionato de beclometasona (BDP) tem principalmente um efeito anti-inflamatório local, quando administrado por inalação.

O efeito terapêutico do dipropionato de beclometasona é causado principalmente pelo 17-BMP (monopropionato de beclometasona) e, em particular, pela fração retida no tecido pulmonar. Glicocorticoides não agem diretamente relaxando o músculo liso das vias aéreas e, portanto, têm pouco efeito sobre o broncoespasmo agudo. Os corticosteroides inalatórios (CI) exercem seus efeitos anti-inflamatórios através da ligação aos receptores de glicocorticoides, que estão localizados no citoplasma. Os glicocorticoides inibem muitos agentes pró-inflamatórios como citocinas, quimiocinas, metabólitos do ácido araquidônico e moléculas de adesão. Os efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticoides na asma incluem acentuada inibição da acumulação de basófilos, eosinófilos e outros leucócitos no tecido pulmonar e diminuição da permeabilidade vascular.

Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

Dependendo do uso correto do inalador, parte da dose do dipropionato de beclometasona entrará no trato respiratório e o restante da dose será engolido.

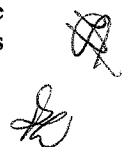
Ambas as frações contribuirão para a exposição sistêmica. O dipropionato de beclometasona é quase completamente hidrolisado em 17-BMP e entra na circulação sistêmica. Estima-se que 70% do dipropionato de beclometasona que foi ingerido será submetido a um metabolismo pré-sistêmico. Há um aumento quase linear na exposição sistêmica com o aumento da dose inalada. O pico das concentrações plasmáticas máximas de dipropionato de beclometasona e 17-BMP podem ser observados dentro de 5 min e 1-3 h, respectivamente.

- Distribuição

Após administração intravenosa, o volume de distribuição no estado de equilíbrio (steady state) para o dipropionato de beclometasona e 17-BMP foi relatado como sendo 20 L e 424 L, respectivamente. A ligação do dipropionato de beclometasona às proteínas é de 87%, entretanto, não há dados em humanos disponíveis para 17-BMP.

A passagem da barreira placentária pelo dipropionato de beclometasona inalado e a concentração alcançada no plasma do feto é desconhecida.

Os corticosteroides são excretados no leite materno. No entanto, os níveis plasmáticos maternos de dipropionato de beclometasona inalado provavelmente não levam a níveis plasmáticos clinicamente significativos na mama das lactantes.



- Metabolismo

O dipropionato de beclometasona é hidrolisado por enzimas esterases e família de enzimas CYP3A como a CYP3A4 e CYP3A5. O dipropionato de beclometasona pode ser completamente hidrolisado no intestino, células epiteliais, sangue ou fígado para 17- e 21-BMP. Ambos 17- e 21-BMP podem tanto ser hidrolisados à beclometasona ou biotransformados por vias oxidativas e redutivas à metabólitos inativos desconhecidos, com meia-vida curta de 15 a 30 min.

- Eliminação

As meias-vidas de eliminação plasmática do dipropionato de beclometasona e de 17-BMP são de 30 min e 2,7 horas, respectivamente, após a administração intravenosa. A excreção renal do dipropionato de beclometasona e seus metabólitos é insignificante e a excreção fecal é a principal via de eliminação.

Populações especiais

A literatura é insuficiente para concluir o impacto da idade (idosos), insuficiência renal e hepática na farmacocinética do dipropionato de beclometasona.

Dados de segurança pré-clínicos**- Toxicidade reprodutiva**

Nenhum efeito adverso sobre a fertilidade masculina ou feminina foi observado em camundongos em doses inaladas de até 464 mg de dipropionato de beclometasona por quilo (mg/kg), ou 11.600 vezes a dose máxima recomendada clinicamente para inalação de 40 microgramas de dipropionato de beclometasona por quilo (mcg/kg) (vide "Advertências e precauções - Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade").

O dipropionato de beclometasona foi teratogênico em camundongos em doses inaladas de 0,058 mg/kg e doses subcutâneas de 0,1 mg/kg e em coelhos em doses de 0,025 mg/kg. Estas doses se aproximam da dose máxima recomendada clinicamente para inalação de 40 mcg/kg. O dipropionato de beclometasona não foi teratogênico em ratos, embora, como em outras espécies, atrasos no desenvolvimento foram observados a partir de doses de 1,6 mg/kg. Os efeitos teratogênicos dos glicocorticoides em animais são achados reconhecidos por essa classe de medicamentos, no entanto, os corticosteroides inalatórios são considerados como tendo efeitos teratogênicos limitados sob as condições de uso (vide "Advertências e precauções - Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade").

O dipropionato de beclometasona causou atrasos no crescimento pré-natal, pós-natal e pré-desmame em filhotes, no entanto estes efeitos foram revertidos após o desmame.

- Mutagenicidade

Vários testes in vitro e in vivo foram realizados e não revelaram qualquer atividade mutagênica ou genotóxica de dipropionato de beclometasona.

- Carcinogenicidade

Não houve nenhuma evidência de carcinogenicidade em ratos após 95 semanas de tratamento com dipropionato de beclometasona em doses até 2,4 mg/kg por dia, utilizando vias de administração combinadas de inalação e oral. A dose em ratos de 2,4 mg/kg por dia é equivalente a uma dose de 17,85 miligramas por metro quadrado (mg/m²), ou 12,8 vezes a dose máxima recomendada para adultos de 1,39 mg/m², assumindo a exposição sistêmica máxima após uma dose inalada de dipropionato de beclometasona.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Miflasona[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à beclometasona ou a qualquer componente da formulação, em pacientes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O paciente deve estar ciente que Miflasona[®] não se destina a supressão de ataques ativos de asma, mas é um tratamento contínuo modificador da asma que deve ser utilizado regularmente nas doses prescritas. Os efeitos terapêuticos da Miflasona[®] sobre os sintomas da asma somente serão vistos após alguns dias ou semanas. Os pacientes sempre devem ter um broncodilatador de rápida ação disponível para inalação como medicamento de resgate para aliviar os sintomas da asma e dispnéia paroxística.

Os pacientes devem ser orientados a contatar o médico se houver piora em sua asma (aumento da frequência do tratamento com broncodilatador de curta duração ou sintomas respiratórios persistentes). Precauções ainda devem ser tomadas quando da redução de corticosteroides orais em asmáticos recebendo corticosteroides inalatórios em combinação com terapia a longo prazo de corticosteroides orais (pacientes corticosteroides-dependentes). Estas doses devem ser reduzidas gradualmente e a retirada deve ser feita sob cuidadosa supervisão médica (buscando sinais de insuficiência adrenal aguda ou subaguda) e continuada após a descontinuação da

terapia sistêmica com corticosteroides. Os pacientes devem ser aconselhados a não modificar o tratamento se sua condição melhorar e, em particular para não interromper o corticosteroide inalatório, antes de consultar seu médico. É necessário cuidado especial no caso de infecção brônquica ou secreção brônquica abundante para melhorar a distribuição do medicamento nas vias aéreas.

Os efeitos sistêmicos dos corticosteroides inalados

Os efeitos sistêmicos dos corticosteroides inalados podem ocorrer, particularmente, em altas doses prescritas por períodos prolongados. Estes efeitos são muito menos prováveis do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistêmicos possíveis incluem síndrome de Cushing, Padrões Cushingóides, supressão adrenal, retardo do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas, glaucoma, atrofia da pele e, mais raramente, uma série de efeitos psicológicos ou comportamentais, incluindo hiperatividade psicomotora, sono distúrbios, ansiedade, depressão ou agressão (particularmente em crianças).

Pacientes com infecções nas vias aéreas

É necessário cuidado em pacientes com tuberculose pulmonar ativa ou latente, e em pacientes com fungos e/ou infecções virais das vias respiratórias.

Períodos de estresse e cirurgia

Os pacientes que necessitaram de altas doses de emergência de corticoterapia ou tratamento prolongado na maior dose recomendada de corticosteroides inalatórios, podem estar também em risco de função suprarrenal. Estes pacientes podem apresentar sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal, quando expostos ao estresse severo. Tratamento adicional de corticosteroides sistêmicos deve ser considerado durante os períodos de estresse ou cirurgia eletiva.

Hipersensibilidade

Os corticosteroides são conhecidos por causar hipersensibilidade. Pacientes com hipersensibilidade conhecida aos corticosteroides não devem utilizar Miflasona®.

Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade

- Mulheres com potencial para engravidar

Não há informações que suportem recomendações especiais para as mulheres em idade fértil.

- Gravidez

Os corticosteroides demonstraram ter um efeito teratogênico em animais de experimentação, que variam com a espécie (vide "Dados de segurança pré-clínicos"). No entanto, estudos epidemiológicos em seres humanos não detectaram nenhum risco de malformações relacionadas à administração de corticosteroides durante o primeiro trimestre, embora estes produtos atravessem a placenta.

Durante a doença crônica que necessita de tratamento durante a gravidez, um leve retardo do crescimento intrauterino pode ocorrer. Insuficiência adrenal neonatal foi muito raramente observada após a terapia com altas doses de corticosteroide sistêmico.

Miflasona® pode ser utilizada durante a gravidez somente se o benefício esperado superar o risco potencial para o feto.

Um período de monitoramento clínico e laboratorial do recém-nascido (peso, produção de urina) é recomendado.

Este medicamento pertence à categoria na gravidez C, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Amamentação

Os corticosteroides são excretados no leite materno. Miflasona® deve ser usado durante o aleitamento apenas se o benefício esperado superar o risco potencial para a criança.

- Fertilidade

Nenhuma reação adversa sobre a fertilidade masculina e feminina foi observada em camundongos em doses inaladas de até 464 mg de dipropionato de beclometasona por quilo (mg/kg), ou 11.600 vezes a dose máxima recomendada clinicamente para inalação de 40 microgramas de dipropionato de beclometasona por quilo (mcg/kg) (vide "Dados de segurança pré-clínicos").

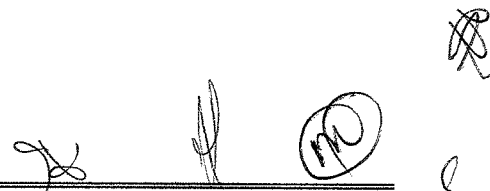
Populações especiais

- Danos renais

Não foram realizados estudos em pacientes com danos renais.

- Danos hepáticos

Não foram realizados estudos em pacientes com danos hepáticos.



- Pacientes pediátricos

Não foram realizados estudos em pacientes pediátricos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não existem interações clinicamente significativas relatadas para o dipropionato de beclometasona inalatório nas doses recomendadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

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.

Aspecto: cápsulas de gelatina duras, corpo incolor transparente e tampa marrom escura com pó 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

Método de administração

As cápsulas de Miflasona[®] devem ser administradas apenas para inalação oral e somente em conjunto com o inalador fornecido. As cápsulas de Miflasona[®] não devem ser engolidas.

Os pacientes devem ser instruídos sobre a utilização correta do inalador, de acordo com as instruções para garantir que o medicamento atinja as áreas-alvo nos pulmões.

A fim de reduzir o risco de uma possível infecção por *Candida*, os pacientes devem ser aconselhados a enxaguar a boca com água e posteriormente expelir a água do enxague, após cada administração da dose (ver seção 9. Reações adversas).

Posologia

A dose inicial é determinada de acordo com a gravidade da doença antes do tratamento. A dose de manutenção deve ser ajustada individualmente para a menor dose necessária para obter o controle da asma.

Miflasona[®] deve ser administrado regularmente todos os dias para manter o controle da asma. Para reduzir o risco de infecção por *Candida sp* recomenda-se enxaguar bem a boca com água após cada dose.

Adultos - A dose usual para adultos é de 200 a 400 mcg, 2 vezes ao dia. Para asma grave, a dose pode ser aumentada para até 2.000 mcg por dia.

Crianças - A dose usual de Miflasona[®] para crianças é de 100-200 mcg, 2 vezes ao dia. Para asma grave, a dose pode ser aumentada para até 800 mcg por dia. Miflasona[®] deve ser utilizado em crianças sob a supervisão de um adulto. O uso do inalador deve depender da habilidade da criança de utilizá-lo corretamente.

Recomenda-se o uso de Miflasona[®] a partir dos 5 anos de idade, visto que crianças abaixo dessa faixa etária podem não apresentar a coordenação e o fluxo inspiratório necessários para a correta inalação do produto.

Idosos, pacientes com insuficiência renal ou hepática - Não é necessário realizar ajuste de dose em pacientes idosos ou com insuficiência renal ou hepática.

A administração de Miflasona[®] é feita através do inalador. Os pacientes devem ser instruídos quanto ao uso apropriado do inalador para garantir que a droga atinja as áreas adequadas do pulmão.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas a medicamentos são derivadas de experiência pós-comercialização com Miflasona[®] através de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente suas frequências que são, portanto, classificadas como desconhecidas. As reações adversas a medicamentos estão listadas de acordo com a classificação sistema-órgão do MedDRA. Dentro de cada classe do sistema-órgão, as reações adversas a medicamentos estão apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Reações adversas a medicamentos por relato espontâneo (frequência desconhecida)

Infecções e infestações	Candidíase orofaríngea
Doenças respiratórias, torácicas e mediastinais	Desconforto orofaríngeo, disfonia
Laboratorial	Diminuição da densidade óssea Depressão dos parâmetros laboratoriais de função adrenal

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

10. SUPERDOSE

A toxicidade aguda de Miflasona[®] é baixa. O efeito prejudicial esperado resultante da inalação de grandes quantidades do medicamento durante um curto período de tempo é a supressão da função do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA). Nenhuma ação especial de emergência deve ser tomada. O tratamento com Miflasona[®] deve ser continuado na dose recomendada para controlar a asma.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.0098

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Pharmachemie B.V., Haarlem, Holanda

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CDS 22.09.14
2014-PSB/GLC-0707-s
VPS3

006039
cg

~~1~~

11

(

1/1

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica				Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas		
14/04/2014	0255337/14-6	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2014	0255337/14-6	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2014	NA	VP1 VPS1	- 200 MCG CAP INAL CT BL AL PLAS INC X 60 + INAL - 400 MCG CAP INAL CT BL AL PLAS INC X 60 + INAL		
22/10/2014	0950542/14-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	22/10/2014	0950542/14-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	22/10/2014	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar	VP2 VPS2	- 200 MCG CAP INAL CT BL AL PLAS INC X 60 + INAL - 400 MCG CAP INAL CT BL AL PLAS INC X 60 + INAL		
3/03/2016	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/03/2016	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/03/2016	- Dizeres Legais - Dizeres Legais	VP3 VPS3	- 200 MCG CAP INAL CT BL AL PLAS INC X 60 + INAL - 400 MCG CAP INAL CT BL AL PLAS INC X 60 + INAL		

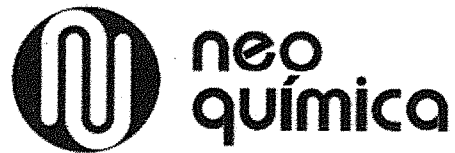
006040
88

Mifflisona (dipropionato de beclometasona) / cápsulas com pó para inalação/ 200 ou 400 mcg

006041
g

ⓧ

006042
CG
ultra 215



BISSULFATO DE CLOPIDOGREL

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido Revestido

75mg

~~10~~

11

12

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

bissulfato de clopidogrel
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido.
Embalagens contendo 14 ou 28 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

bissulfato de clopidogrel (equivalente a 75mg de clopidogrel).....97,85mg
excipientes q.s.p.1 comprimido revestido
(celulose microcristalina, amido, dióxido de silício, hiprolose, estearilfumarato de sódio, hipromelose +
macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo).



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

O bissulfato de clopidogrel é indicado para a prevenção secundária dos eventos aterotrombóticos [infarto agudo do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte vascular] em pacientes adultos que apresentaram IM ou AVC recente ou doença arterial periférica estabelecida.

Síndrome coronária aguda: nos pacientes com SCA sem elevação do segmento ST (angina instável ou IM sem onda Q), incluindo tanto aqueles controlados clinicamente, quanto os submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) (com ou sem colocação de stent), bissulfato de clopidogrel demonstrou uma redução na taxa de ocorrência do desfecho combinado de morte cardiovascular, IM ou AVC, assim como na taxa de ocorrência do desfecho combinado de morte cardiovascular, IM, AVC ou isquemia refratária.

Para os pacientes com IM com elevação do segmento ST, clopidogrel mostrou reduzir a relação de morte por qualquer causa e a relação do desfecho combinado de morte, reinfarto ou AVC.

O bissulfato de clopidogrel 75mg é indicado em adultos para a prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos em:

Fibrilação atrial

Em pacientes com fibrilação atrial (FA) que possuem pelo menos um fator de risco para eventos vasculares e que não podem fazer uso de terapia com antagonistas da vitamina K (AVK) [ex. risco específico de hemorragia, avaliação médica de que o paciente é incapaz de cumprir com o monitoramento pela RNI (razão normalizada internacional) ou que o uso de AVK é inapropriado], bissulfato de clopidogrel é indicado em combinação com o ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos, incluindo acidente vascular cerebral (AVC). O bissulfato de clopidogrel em combinação com AAS demonstrou reduzir a taxa do desfecho combinado de AVC, infarto do miocárdio (IM), embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central, ou morte vascular, basicamente devida à redução de AVC (vide "Resultados de Eficácia").

Em pacientes com fibrilação atrial com risco aumentado para eventos vasculares, que podem fazer uso de terapia com AVK, estes demonstraram ter um benefício clínico melhor que o AAS isoladamente ou em combinação com clopidogrel na redução de AVC.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A evidência clínica para a eficácia de clopidogrel é derivada de cinco estudos duplo-cegos envolvendo mais de 88.000 pacientes: o estudo CAPRIE [clopidogrel vs ácido acetilsalicílico (AAS) em pacientes com risco de eventos isquêmicos], uma comparação de clopidogrel com AAS, e o estudo CURE (clopidogrel na angina instável para prevenir eventos isquêmicos recorrentes), o CLARITY-TIMI 28 (clopidogrel como terapia de reperfusão adjuntivo-trombólise no IM) e os estudos COMMIT/CCS-2 (estudo de clopidogrel e metoprolol no IM/segundo estudo cardíaco chinês) e o estudo ACTIVE-A (estudo do clopidogrel com irbesartana na prevenção de eventos vasculares na fibrilação atrial) comparando clopidogrel com placebo, ambos administrados em associação com AAS e outra terapia padrão.

Infarto do Miocárdio (IM) Recente, Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Doença Arterial Periférica (DAP) Estabelecida

O estudo CAPRIE (CAPRIE Steering Committee, 1996) incluiu 19.185 pacientes e comparou clopidogrel (75mg/dia) com AAS (325mg/dia). Os pacientes randomizados apresentavam: 1) IM recente (até 35 dias), 2) AVC isquêmico recente (até 6 meses) com ao menos uma semana de sinais neurológicos residuais ou 3) DAP estabelecida. Os pacientes receberam tratamento randomizado por, em média, 1,6 anos (máximo de 3 anos). O resultado primário do estudo foi o tempo para primeira ocorrência de novo AVC isquêmico (fatal ou não), novo IM (fatal ou não) ou outro óbito vascular. Os óbitos não facilmente atribuídos a causas não vasculares foram todos classificados como vasculares.

Os resultados demonstraram que o clopidogrel foi associado com uma menor incidência de eventos de qualquer natureza.

Embora o estudo CAPRIE não tenha sido desenhado para avaliar o benefício relativo do clopidogrel sobre o AAS no subgrupo de pacientes individuais, o benefício pareceu ser maior nos pacientes que foram incluídos devido à doença vascular periférica (especialmente aqueles que também tinham histórico de IM) e menor em pacientes com AVC. Nos pacientes que foram incluídos no estudo apenas com base no IM, o clopidogrel não foi numericamente superior ao AAS.

[Handwritten signature]

Síndrome Coronária Aguda (SCA)

O estudo CURE (The CURE Trial Investigators, 2001) incluiu 12.562 pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) sem elevação do segmento ST (angina instável ou IM sem onda Q) apresentando quadro de dor precordial ou sintomas consistentes com isquemia dentro das 24 horas. Os pacientes deveriam apresentar alterações eletrocardiográficas compatíveis com nova isquemia (sem elevação do segmento ST) ou enzimas cardíacas elevadas ou troponina I ou T pelo menos duas vezes acima do limite normal.

Os pacientes foram randomizados para receberem clopidogrel (com dose de ataque de 300mg seguido de dose diária de 75mg) ou placebo e foram acompanhados por até um ano. Os pacientes também receberam AAS (em dose única diária de 75mg a 325mg) e outra terapia padrão, como por exemplo heparina. No estudo CURE, 823 pacientes (6,6%) receberam concomitantemente antagonistas dos receptores GPIIb/IIIa. As heparinas foram administradas em mais de 90% dos pacientes e a taxa relativa de sangramento entre clopidogrel + AAS e AAS em monoterapia não foi significativamente afetada pela terapia concomitante com heparina.

A porcentagem de pacientes que apresentou o desfecho primário (óbito cardiovascular, IM ou AVC isquêmico), foi 9,3% no grupo tratado com clopidogrel e 11,41% no grupo placebo, com 20% de redução do risco relativo para o grupo tratado com clopidogrel.

Ao final de 12 meses, 16,54% dos pacientes apresentaram os desfechos coprimários (óbito cardiovascular, IM, AVC, isquemia refratária) no grupo tratado com clopidogrel e 18,83% no grupo tratado com placebo, uma redução de 14% no risco relativo para o grupo tratado com clopidogrel.

No grupo tratado com clopidogrel, cada componente dos dois desfechos primários ocorreu menos frequentemente do que no grupo tratado com placebo.

O benefício de clopidogrel foi mantido no decorrer do estudo (até 12 meses).

No estudo CURE, o uso de clopidogrel foi associado com uma menor incidência de óbito cardiovascular, IM ou AVC em populações de pacientes com características diferentes. Os benefícios associados com clopidogrel foram independentes do uso de outras terapias cardiovasculares agudas, ou em longo prazo.

Nos pacientes que tiveram IM com elevação do segmento ST, a segurança e eficácia de clopidogrel foi avaliada em dois estudos: CLARITY (Sabatine MS et al, 2005) e COMMIT (COMMIT collaborative group, 2005).

O estudo CLARITY incluiu 3.491 pacientes com IM com elevação de ST com início a menos de 12 horas e com tratamento trombolítico planejado. Os pacientes foram randomizados para receber clopidogrel (dose de ataque de 300mg, seguido de 75mg/dia) ou placebo até angiografia, alta ou Dia 8. Os pacientes também receberam AAS (dose de ataque de 150 a 325mg seguido de 75 a 162mg/dia), um agente fibrinolítico e, quando apropriado, heparina por 48 horas. Os pacientes foram acompanhados por 30 dias.

O desfecho primário foi um desfecho composto de oclusão da artéria relacionada ao infarto (ARI) no angiograma pré-alta (definido como grau de fluxo TIMI 0 ou 1), óbito ou IM recorrente no momento do início da angiografia coronária.

O número de pacientes que atingiram o desfecho primário foi 15,0% no grupo tratado com clopidogrel e 21,7% no grupo recebendo placebo, mas a maioria dos eventos relacionou-se ao desfecho substituto de reperfusão de vaso.

O estudo COMMIT incluiu 45.852 pacientes com sintomas suspeitos de IM há menos de 24 horas, com anormalidades no ECG (isto é, elevação ST, depressão ST, bloqueio do ramo esquerdo). Os pacientes foram randomizados para receber clopidogrel (75mg/dia) ou placebo, em combinação com AAS (162mg/dia), por 28 dias ou até a alta hospitalar, o que acontecer primeiro.

Os desfechos coprimários foram óbito por qualquer causa e a primeira ocorrência de reinfarto, AVC ou óbito.

O clopidogrel reduziu significativamente o risco relativo de óbito por qualquer causa em 7% e o risco relativo da combinação de reinfarto, AVC ou óbito em 9%.

O efeito do clopidogrel não diferiu significativamente nos vários subgrupos pré-especificados. Além disso, o efeito foi similar em subgrupos não pré-especificados incluindo aqueles baseados na localização do infarto, classe Killip ou histórico de IM anterior. Este tipo de análise de subgrupo deve ser interpretado muito cuidadosamente.

Descalonamento de agentes inibidores P2Y₁₂ na Síndrome Coronária Aguda (SCA)

A mudança de um inibidor do receptor P2Y₁₂ mais potente para o clopidogrel em associação com a aspirina após a fase aguda da SCA foi avaliada em dois estudos randomizados patrocinados pelo investigador - TOPIC e TROPICAL-SCA - com dados de resultados clínicos.

m

O benefício clínico proporcionado pelos inibidores P2Y₁₂ mais potentes, ticagrelor e prasugrel, em seus estudos principais, está relacionado a uma redução significativa dos eventos isquêmicos recorrentes (incluindo trombose aguda e subaguda de stent, infarto do miocárdio e revascularização urgente). Embora o benefício isquêmico tenha sido consistente ao longo do primeiro ano, uma maior redução na recorrência isquêmica pós-SCA foi observada durante os dias iniciais após o início do tratamento. Em contraste, as análises post-hoc demonstraram aumentos estatisticamente significativos no risco de sangramento com os inibidores P2Y₁₂ mais potentes, ocorrendo predominantemente durante a fase de manutenção, após o primeiro mês pós-SCA. TOPIC e TROPICAL-ACS foram projetados para estudar como mitigar os eventos de sangramento, mantendo a eficácia.

TOPIC (tempo de inibição de plaquetas após a Síndrome Coronária Aguda)

Este estudo aberto, randomizado e patrocinado pelo investigador incluiu pacientes com SCA que necessitaram de Intervenção Coronária Percutânea (ICP). Pacientes utilizando aspirina e um bloqueador P2Y₁₂ mais potente e sem eventos adversos em um mês foram designados a trocar a dose fixa de aspirina por clopidogrel (descalonamento de agentes inibidores P2Y₁₂ na Síndrome Coronária Aguda) ou a continuação de seu esquema medicamentoso (descalonamento de agentes inibidores P2Y₁₂ na Síndrome Coronária Aguda inalterado).

No total, 645 dos 646 pacientes com STEMI (infarto do miocárdio com elevação do segmento ST) ou NSTEMI (infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST) ou angina instável foram analisados (descalonamento de agentes inibidores P2Y₁₂ na Síndrome Coronária Aguda (n = 322); descalonamento de agentes inibidores P2Y₁₂ na Síndrome Coronária Aguda inalterado (n = 323)). Foi realizado acompanhamento por 1 ano com 316 pacientes (98,1%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y₁₂ na Síndrome Coronária Aguda, e 318 pacientes (98,5%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y₁₂ na Síndrome Coronária Aguda inalterado. A mediana de acompanhamento para ambos os grupos foi de 359 dias. As características da coorte estudada foram semelhantes nos dois grupos.

O desfecho primário, um composto de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, revascularização urgente e BARC (Bleeding Academic Research Consortium) sangramento ≥ 2 em 1 ano pós SCA, ocorreu em 43 pacientes (13,4%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y₁₂ na Síndrome Coronária Aguda e em 85 pacientes (26,3%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y₁₂ na Síndrome Coronária Aguda inalterado ($p < 0,01$). Esta diferença estatisticamente significativa foi principalmente causada por menos eventos de sangramento, sem diferença relatada em desfechos isquêmicos ($p = 0,36$), enquanto BARC sangramento ≥ 2 ocorreu com menos frequência no grupo com descalonamento de agentes inibidores P2Y₁₂ na Síndrome Coronária Aguda (4,0%) versus 14,9% no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y₁₂ na Síndrome Coronária Aguda inalterado ($p < 0,01$). Os eventos de sangramento definidos como todos os BARC ocorreram em 30 pacientes (9,3%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y₁₂ na Síndrome Coronária Aguda e em 76 pacientes (23,5%) no grupo descalonamento de agentes inibidores P2Y₁₂ na Síndrome Coronária Aguda inalterado ($p < 0,01$).

TROPICAL-SCA (testando a capacidade de resposta à inibição plaquetária no tratamento antiplaquetário crônico na Síndrome Coronária Aguda)

O estudo aberto, randomizado e patrocinado pelo investigador incluiu 2.610 pacientes com SCA positivos para biomarcadores após Intervenção Coronária Percutânea (ICP) bem-sucedida. Os pacientes foram randomizados para receber prasugrel 5 ou 10mg/dia (Dias 0-14) (n = 1309), ou prasugrel 5 ou 10 mg/dia (Dias 0-7), em seguida, de-escalated para clopidogrel 75mg/dia (Dias 8-14) (n = 1309), em combinação com AAS (<100mg/dia). No dia 14, foi realizado o teste da função plaquetária. Os pacientes apenas com prasugrel continuaram com prasugrel durante 11,5 meses.

Os pacientes não escalados foram submetidos a testes de alta reatividade plaquetária (ARP). Se as unidades ARP ≥ 46 , os pacientes foram escalados de volta para prasugrel 5 ou 10mg/dia por 11,5 meses; se ARP <46 unidades, os pacientes continuaram com clopidogrel 75mg/dia por 11,5 meses. Portanto, o braço de reescalamento apresentava pacientes com prasugrel (40%) ou clopidogrel (60%). Todos os pacientes continuaram com aspirina e foram acompanhados por um ano.

O desfecho primário foi à incidência combinada de morte CV, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e grau de sangramento BARC ≥ 2 no mês 12. O estudo atingiu seu desfecho primário de mostrar não-inferioridade - 95 pacientes (7%) no grupo de descalonamento guiado e 118 pacientes (9%) no grupo controle (p não inferioridade = 0,0004) tiveram um evento. O descalonamento guiado não resultou em aumento do risco combinado de eventos isquêmicos (2,5% no grupo de descalonamento versus 3,2% no grupo controle; p não inferioridade = 0,0115), nem no desfecho secundário principal do sangramento BARC ≥ 2 (5%) no grupo de descalonamento versus 6% no grupo controle ($p = 0,23$). A incidência cumulativa de todos os eventos de sangramento (BARC classe 1 a 5) foi de 9% (114 eventos) no grupo descalonamento guiado versus 11% (137 eventos) no grupo controle ($p = 0,14$).

Fibrilação atrial

Os estudos ACTIVE-W (Connolly SJ et al, 2006) e ACTIVE-A (Connolly SJ et al, 2009) ensaios separados do programa ACTIVE, incluíram pacientes com fibrilação atrial (FA) com pelo menos um fator de risco associado para eventos vasculares. Baseado nos critérios de inclusão, os médicos incluíram pacientes no ACTIVE-W se eles fossem candidatos à terapia com antagonistas da vitamina K (AVK) (como a varfarina). O estudo ACTIVEA incluiu pacientes que não podiam receber terapia com AVK por não estarem aptos ou por recusa em receber o tratamento.

O estudo ACTIVE-W demonstrou que o tratamento com AVK foi mais efetivo que com clopidogrel e AAS.

O estudo ACTIVE-A (N=7.554) foi multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e comparou clopidogrel 75mg/dia + AAS (N=3.772) a placebo + AAS (N=3.782).

A dose recomendada para o AAS foi 75 a 100mg/dia. Os pacientes foram tratados por até 5 anos. Os pacientes randomizados no programa ACTIVE foram aqueles que apresentavam fibrilação atrial (FA) documentada, (FA permanente ou pelo menos dois episódios de FA intermitente nos últimos 6 meses), e tinham pelo menos um dos seguintes fatores de risco: idade maior ou igual a 75 anos ou idade de 55 a 74 anos e *diabetes mellitus* necessitando de medicamento, ou IM previamente documentado ou doença arterial coronária documentada; hipertensão sistêmica tratada; acidente vascular cerebral (AVC) anterior, ataque isquêmico transitório (AIT), ou embolia sistêmica fora do sistema nervoso central; disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção do ventrículo esquerdo <45%; ou doença vascular periférica documentada. O escore médio CHADS2 foi 2,0 (faixa 0-6).

Setenta e três por cento (73%) dos pacientes inscritos no estudo ACTIVE-A estavam impossibilitados de usar AVK por determinação médica, incapacidade de cumprir com o monitoramento pela RNI (razão normalizada internacional), predisposição a queda ou trauma encefálico ou risco específico de hemorragia; para 26% dos pacientes, a decisão médica foi baseada na recusa dos pacientes em usar AVK. A população estudada incluiu 41,8% de mulheres. A idade média foi 71 anos, 41,6% dos pacientes tinham ≥ 75 anos. Um total de 23,0% dos pacientes recebeu antiarrítmicos, 52,1% betabloqueadores, 54,6% inibidores da ECA e 25,4% estatinas.

O número de pacientes que atingiram o desfecho primário (tempo para primeira ocorrência de AVC, IM, embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central ou morte vascular) foi de 832 (22,1%) no grupo tratado com clopidogrel + AAS e 924 (24,4%) no grupo placebo + AAS.

O benefício de clopidogrel + AAS foi notado logo de início e mantido durante todo o período do estudo que durou 5 anos; a taxa de eventos primários foi consistentemente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS.

A redução no risco de eventos vasculares importantes no grupo tratado com clopidogrel + AAS foi devida principalmente a grande redução na incidência de AVC. Os AVCs ocorreram em 296 (7,8%) pacientes recebendo clopidogrel + AAS e 408 (10,8%) pacientes recebendo placebo + AAS.

A taxa de AVC isquêmico foi significativamente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS que no grupo placebo + AAS (6,2% vs. 9,1%; redução do risco relativo, 32,4%; IC 95%, 20,2% a 42,7%).

O risco de AVC de qualquer gravidade foi reduzido com o uso de clopidogrel + AAS. Além disso, 46 menos AVC não incapacitantes e 69 menos AVCs incapacitantes ou fatais foram reportados com clopidogrel + AAS em comparação com placebo + AAS.

Houve uma tendência de redução nas taxas de IM no grupo tratado com clopidogrel + AAS (redução do risco relativo), 21,9%; IC 95%, -3% a 40,7%; $p=0,08$). As taxas de embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central e mortes por causas vasculares foram similares entre os dois grupos.

A eficácia do clopidogrel + AAS foi notada logo de início e mantida durante todo o período do estudo que durou 5 anos; a taxa de AVC foi consistentemente mais baixa no grupo clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS.

O clopidogrel + AAS reduziu o número total de dias de hospitalização por causas cardiovasculares. O número total de dias de hospitalização por causas cardiovasculares foi 30.276 para clopidogrel + AAS e 34.813 para placebo + AAS.

O efeito de clopidogrel + AAS para o desfecho primário (isto é, eventos vasculares importantes) e AVC foi consistente em todos os subgrupos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al: Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics. The PCI-CLARITY Study. JAMA 2005; 294(10):1224-1232.

CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348:1329-1339.

The CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation; the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). N Engl J Med 2001; 345(7):494-502.

COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-21.

Connolly SJ et al. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation.

Collet JP, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. Lancet. 2009 Jan;373(9660):309-17.

Sibbing D, Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2009 Apr;30(8):916-22.

Giusti B, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. Am J Cardiol. 2009 Mar;103(6):806-11.

Simon T, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med. 2009 Jan;360(4):363-75.

Connolly SJ et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1903-12

Trenk D, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. J Am Coll Cardiol. 2008 May;51(20):1925-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O clopidogrel é um pró-fármaco, e um de seus metabólitos é inibidor da agregação plaquetária. O clopidogrel deve ser metabolizado pelas enzimas do citocromo P-450 para produzir o metabólito ativo que inibe a agregação plaquetária. O metabólito ativo de clopidogrel inibe, seletivamente, a ligação da adenosina difosfato (ADP) ao seu receptor plaquetário P2Y12 e, subsequente, ativação do complexo glicoproteico GPIIb/IIIa mediado por ADP, e portanto, inibição da agregação plaquetária. Devido à ligação irreversível, as plaquetas expostas estão com suas vidas úteis afetadas (aproximadamente 7-10 dias) e a recuperação da função plaquetária normal ocorre a uma taxa consistente da movimentação plaquetária. A agregação plaquetária induzida por agonistas, exceto por ADP, também é inibida pelo bloqueio da amplificação da ativação plaquetária por liberação de ADP.

Nem todos os pacientes terão inibição plaquetária adequada uma vez que o metabólito ativo é formado pelas enzimas do citocromo P-450, sendo algumas destas enzimas polimórficas ou sujeitas à inibição por outras drogas.

Doses repetidas de 75mg por dia apresentaram inibição substancial na agregação plaquetária induzida pelo ADP a partir do primeiro dia e esta inibição aumentou progressivamente e atingiu o estado de equilíbrio (40 a 60%, em média, de inibição) entre o terceiro e o sétimo dia de administração. Uma vez descontinuado o tratamento, a agregação plaquetária e o tempo de sangramento retornam gradualmente aos valores basais dentro de 5 dias, em geral.

Farmacocinética

Absorção

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

Após dose oral única e repetida de 75mg ao dia, o clopidogrel é rapidamente absorvido. O pico médio do nível plasmático de clopidogrel inalterado (aproximadamente 2,2 – 2,5ng/mL após a dose única oral) ocorreu aproximadamente 45 minutos após a ingestão. A absorção é de, pelo menos 50%, baseada com a excreção urinária de metabólitos de clopidogrel.

Distribuição

O clopidogrel e o seu principal metabólito circulante (inativo) ligam-se reversivelmente *in vitro* às proteínas do plasma humano (98% e 94%, respectivamente). A ligação não é saturável *in vitro* na concentração de 100mg/L.

Metabolismo

O clopidogrel é extensivamente metabolizado pelo fígado. O clopidogrel é metabolizado por duas vias metabólicas principais: uma mediada pelas esterases conduzindo à hidrólise em seus derivados de ácido carboxílico inativos (85% do metabólito circulante), e outra mediada pelos múltiplos citocromos P-450. O clopidogrel é primeiramente metabolizado a um metabólito intermediário: 2-oxo-clopidogrel. O metabolismo subsequente do metabólito intermediário 2-oxo-clopidogrel resulta na formação de metabólito ativo, um tiol derivado de clopidogrel. O metabólito ativo é formado principalmente pelo CYP2C19 com contribuições de várias outras enzimas CYP, incluindo CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. O metabólito ativo tiol liga-se rápida e irreversivelmente ao receptor plaquetário, consequentemente inibindo a agregação plaquetária.

O Cmax do metabólito ativo é duas vezes maior após uma única dose de ataque de 300mg de clopidogrel do que após 4 dias na dose de manutenção de 75mg. O Cmax ocorre aproximadamente 30 a 60 minutos após a dose.

Eliminação

Após administração oral de clopidogrel marcado com ¹⁴C, em seres humanos, aproximadamente 50% são excretados na urina e aproximadamente 46% nas fezes no intervalo de 120 horas após a dose. Após dose oral única de 75mg, o clopidogrel apresenta meia-vida de aproximadamente 6 horas. A meia-vida de eliminação do principal metabólito circulante (inativo) foi de 8 horas, após administração única e em dose repetida.

Farmacogenética

A CYP2C19 está envolvida na formação dos metabólitos ativo e intermediário (2-oxo-clopidogrel). Os efeitos antiplaquetários e farmacocinéticos do metabólito ativo de clopidogrel, medido pelo ensaio *ex vivo* da agregação plaquetária, difere segundo o genótipo da enzima CYP2C19. O alelo CYP2C19*1 corresponde ao funcionamento total do metabolismo enquanto que os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 não são funcionais. Os alelos CYP2C19*2 e CYP2C19*3 são responsáveis pela maioria dos alelos para função reduzida em metabolizadores lentos brancos (85%) e asiáticos (99%). Os outros alelos associados à ausência ou redução do metabolismo são menos frequentes e incluem, mas não são limitados, CYP2C19*4, *5, *6, *7 e *8. Um paciente em condição de metabolizador lento irá possuir dois alelos sem função, conforme descrito anteriormente. As frequências divulgadas para os genótipos dos metabolizadores lentos de CYP2C19 são aproximadamente 2% para brancos, 4% para negros e 14% para chineses.

Um estudo cruzado em 40 indivíduos saudáveis, 10 em cada grupo de metabolizadores da CYP2C19 (ultrarrápido, extensivo, intermediário e lento), avaliou a farmacocinética e a resposta antiplaquetária usando 300mg seguido de 75mg/dia e 600mg seguido de 150mg/dia, em um total de 5 dias (estado de equilíbrio). Não foram observadas diferenças fundamentais na exposição do metabólito ativo e inibição média de agregação plaquetária (IAP) entre metabolizadores ultrarrápidos, extensivos e intermediários. Em metabolizadores lentos, a exposição do metabólito ativo foi reduzida em 63-71% comparada aos metabolizadores extensivos. Após a posologia de 300mg/75mg, as respostas antiplaquetárias foram reduzidas nos metabolizadores lentos com IAP médio (ADP 5µM) de 24% (24 horas) e 37% (dia 5) quando comparado a IAP de 39% (24 horas) e 58% (dia 5) nos metabolizadores extensivos e 37% (24 horas) e 60% (dia 5) nos metabolizadores intermediários. Quando os metabolizadores lentos receberam a dose de 600mg/150mg, a exposição do metabólito ativo foi maior que com a dose de 300mg/75mg. Adicionalmente, a IAP foi 32% (24 horas) e 61% (dia 5), os quais foram maiores que em metabolizadores lentos recebendo dose de 300mg/75mg, e foram similares ao outro grupo de metabolizadores da CYP2C19 recebendo a dose de 300mg/75mg. Uma posologia apropriada para esta população de pacientes não foi estabelecida nos resultados de estudos clínicos.

Em uma metanálise incluindo 6 estudos com 335 indivíduos tratados com clopidogrel no estado de equilíbrio, foi demonstrado que a exposição ao metabólito ativo diminuiu em 28% para metabolizadores intermediários, e 72% para metabolizadores lentos enquanto a inibição da agregação plaquetária (ADP 5 μ M) foi reduzida com diferenças na IAP de 5,9% e 21,4%, respectivamente, quando comparada aos metabolizadores extensivos. A influência do genótipo CYP2C19 nos resultados clínicos em pacientes tratados com clopidogrel não foi avaliada em testes controlados, prospectivos, randomizados. Houve um número de análise retrospectiva, no entanto, para avaliar este efeito em pacientes tratados com clopidogrel para os quais há resultados de genotipagem: CURE (n=2.721), CHARISMA (n=2.428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1.477), E ACTIVE-A (n=601), bem como um número de estudos de coorte divulgados. Em 3 dos estudos de coorte (Collet, Sibbing, Giusti) e TRITON-TIMI 38 o grupo combinado de pacientes com estado metabolizador intermediário ou lento tiveram uma taxa maior de eventos cardiovasculares (morte, IM e AVC) ou trombose de stent comparada aos metabolizadores extensivos.

Em um estudo de coorte (Simon) e CHARISMA, uma taxa de evento aumentada foi observada somente em metabolizadores lentos quando comparado aos metabolizadores extensivos.

Em um estudo de coorte (Trenk), CURE, CLARITY e ACTIVE-A, não foi observado taxa de evento aumentado nos estados dos metabolizadores.

Nenhuma destas análises foi adequadamente classificada para detectar diferenças nos resultados nos metabolizadores lentos.

Populações especiais

A farmacocinética do metabólito ativo de clopidogrel não é conhecida em populações especiais.

Sexo

Em um pequeno estudo comparativo entre homens e mulheres, observou-se nas mulheres, uma menor inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP, não havendo, entretanto, diferenças no prolongamento do tempo de sangramento. Em um grande estudo clínico controlado (CAPRIE), a incidência de desfechos clínicos, outros eventos adversos clínicos e parâmetros clínicos laboratoriais anormais foram semelhantes entre homens e mulheres.

Pacientes idosos

Em voluntários idosos (≥ 75 anos) comparados com voluntários jovens e saudáveis, não foram encontradas diferenças na agregação plaquetária e no tempo de sangramento. Não é necessário ajuste na dose em pacientes idosos.

Pacientes pediátricos

Não há dados disponíveis.

Pacientes com insuficiência hepática

Após doses repetidas de 75mg diários de bissulfato de clopidogrel por 10 dias em pacientes com insuficiência hepática severa, a inibição da agregação plaquetária induzida por ADP foi semelhante à observada em indivíduos saudáveis. A média de prolongamento do tempo de sangramento também foi semelhante nos dois grupos.

Pacientes com insuficiência renal

Após doses diárias repetidas de 75mg de bissulfato de clopidogrel, em pacientes com insuficiência renal severa (*clearance* de creatinina de 5 a 15mL/min), a inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP foi menor (25%) que aquela observada em voluntários saudáveis, porém, o prolongamento do tempo de sangramento foi similar ao de indivíduos saudáveis que receberam 75mg de bissulfato de clopidogrel por dia.

Etnia

A prevalência de alelos CYP2C19 que resultam em metabolismo lento e intermediário de CYP2C19 difere conforme a etnia (vide Características Farmacológicas - Farmacocinética e Farmacogenética). Dados limitados da literatura em populações asiáticas estão disponíveis para avaliar a implicação clínica da genotipagem do CYP nos resultados clínicos.

Dados de segurança pré-clínicos

Farmacologia animal

Estudos de farmacologia de segurança não revelaram nenhum efeito relevante no sistema nervoso central, sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal e renal.

Toxicidade aguda

Em doses muito elevadas ($\geq 1.500 \text{ mg/kg}$), uma tolerância gástrica fraca (erosões gástricas e/ou vômitos) de clopidogrel foi relatada em ratos, camundongos e babuínos.

Toxicidade crônica

Durante estudos pré-clínicos em ratos e babuínos, os efeitos mais frequentemente observados em doses muito altas (mais de 300 vezes a dose terapêutica de 75 mg/dia com base em mg/kg) foram gastrite aguda, erosões gástricas e/ou vômitos. Em doses mais baixas, observou-se aumento no peso do fígado em camundongos, ratos e babuínos associados a aumentos nos níveis plasmáticos de colesterol em ratos e babuínos e uma ligeira hipertrofia do retículo endoplasmático liso em hepatócitos centrilobulares em ratos. Não foram observadas alterações histopatológicas em camundongos ou babuínos. Os achados do fígado foram uma consequência de um efeito nas enzimas metabolizadoras hepáticas observadas em altas doses, um fenômeno geralmente reconhecido como não tendo relevância para humanos que recebem doses terapêuticas mais baixas. Após um ano de tratamento em doses que representam pelo menos 7 vezes (ratos) ou entre 10 ou 23 vezes (babuínos), a exposição observada em humanos que recebem a dose clínica de 75 mg/dia , nenhum destes efeitos foi observado.

- Carcinogenicidade

Não houve evidência de tumorigenicidade quando o clopidogrel foi administrado durante 78 semanas em camundongo e em 104 semanas em ratos com doses de até 100 mg/kg/dia , o que proporcionou exposições ao plasma >25 vezes a dose diária recomendada em humanos de 75 mg/dia .

- Genotoxicidade

O clopidogrel foi testado em uma gama de estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* e não mostrou atividade genotóxica.

- Teratogenicidade e prejuízo na fertilidade

Verificou-se que clopidogrel não teve efeito sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas e não foi teratogênico em ratos ou coelhos (em doses até 52 vezes a dose humana recomendada em mg/m^2). Quando administrado a ratos em lactação, o clopidogrel causou um ligeiro atraso no desenvolvimento da prole. Estudos farmacocinéticos específicos realizados com clopidogrel radiomarcado mostraram que o composto original ou seus metabolitos são excretados no leite. Consequentemente, um efeito direto (ligeira toxicidade), ou um efeito indireto (baixa palatabilidade) não pode ser excluído.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos componentes do produto.
- Sangramento patológico ativo, como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Distúrbios hematológicos e sangramento

Devido ao risco de sangramento e efeitos hematológicos indesejáveis, a contagem de células sanguíneas e/ou outros testes apropriados devem ser considerados sempre que surgirem sintomas clínicos suspeitos durante o tratamento (vide "Reações Adversas"). Devido ao risco aumentado de sangramento, a administração concomitante de varfarina e clopidogrel deve ser realizada com cautela.

Como qualquer outro agente antiplaquetário, clopidogrel deve ser utilizado com cautela em pacientes que se encontram sob risco aumentado de sangramento decorrente de trauma, cirurgia ou outras condições patológicas, e em pacientes que estejam sob tratamento com ácido acetilsalicílico, heparina, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). Se um paciente for submetido a uma cirurgia eletiva e não for desejável o efeito antiplaquetário, clopidogrel deve ser descontinuado 5 a 7 dias antes da cirurgia.

O clopidogrel prolonga o tempo de sangramento e deve ser usado com cautela em pacientes que tiveram lesões com propensão a sangrar (particularmente gastrointestinal e intraocular). Os medicamentos que

e

podem induzir lesões gastrintestinais (como ácido acetilsalicílico - AAS e anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs) devem ser usados com cautela em pacientes tomando clopidogrel.

Os pacientes devem ser avisados que pode demorar mais que o usual para parar o sangramento quando eles tomarem clopidogrel isolado ou em combinação com AAS, e que devem relatar qualquer sangramento incomum (local ou duração) ao médico. Os pacientes devem informar aos médicos e dentistas que eles estão tomando clopidogrel antes que qualquer cirurgia seja marcada e antes de tomar qualquer outro medicamento.

Acidente vascular cerebral recente

Em pacientes com alto risco de eventos isquêmicos recorrentes com ataque isquêmico transitório ou AVC recente, a associação de AAS e clopidogrel evidenciou aumento de sangramentos maiores. Portanto, esta associação deve ser feita com precaução fora de situações clínicas nas quais os benefícios foram comprovados.

Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)

Muito raramente têm sido reportados casos de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) após o uso de clopidogrel, algumas vezes após uma pequena exposição ao clopidogrel. Isto se caracteriza por trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática, podendo estar associada com sintomas neurológicos, disfunção renal ou febre. A PTT é uma condição potencialmente fatal requerendo tratamento imediato, incluindo plasmafereze (troca plasmática).

Hemofilia adquirida

Hemofilia adquirida tem sido relatada após o uso de clopidogrel. Em casos confirmados de prolongamento isolado do Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) com ou sem sangramento, hemofilia adquirida deve ser considerada. Pacientes com diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida devem ser monitorados e tratados por especialistas e clopidogrel deve ser descontinuado.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: em pacientes metabolizadores lentos da CYP2C19, clopidogrel nas doses recomendadas forma menos do metabólito ativo de clopidogrel e tem um efeito menor na função plaquetária. Os metabolizadores lentos com síndrome coronariana aguda ou submetidos a intervenção coronariana percutânea tratados com clopidogrel nas doses recomendadas podem apresentar maiores taxas de eventos cardiovasculares do que os pacientes com função da CYP2C19 normal (vide "Características Farmacológicas - Farmacocinética e Farmacogenética). Testes para identificar o genótipo CYP2C19 estão disponíveis; estes testes podem ser usados como uma ajuda na determinação da estratégia terapêutica. Considerar o uso de doses maiores de clopidogrel em pacientes que são conhecidamente metabolizadores lentos da CYP2C19 (vide "Características Farmacológicas - Farmacogenética" e "Posologia e Modo de Usar").

Sensibilidade cruzada entre tienopiridinas

Pacientes devem ser avaliados quanto ao histórico de hipersensibilidade as tienopiridinas (como clopidogrel, ticlopidina, prasugrel), já que reatividade cruzada entre tienopiridinas tem sido reportada (vide "Reações Adversas"). As tienopiridinas podem causar reações alérgicas moderadas a severas, tais como: *rash*, angioedema, ou reações cruzadas hematológicas como trombocitopenia e neutropenia.

Pacientes que desenvolveram reações alérgicas e/ou hematológicas anteriormente a alguma tienopiridina pode ter um maior risco de desenvolvimento da mesma ou nova reação a outra tienopiridina. Aconselha-se monitoramento dos sinais de sensibilidade cruzada em pacientes com alergia conhecida às tienopiridinas.

Populações especiais

Insuficiência renal: a experiência com clopidogrel é limitada em pacientes com insuficiência renal severa. Portanto, clopidogrel deve ser usado com cautela nesta população.

Doença hepática: a experiência é limitada em pacientes com doença hepática severa que possam apresentar diátese hemorrágica. O clopidogrel deve ser utilizado com cautela nesta população.

Efeitos na capacidade de conduzir/operar máquinas

Não foi observada qualquer alteração na capacidade de condução ou desempenho psicométrico dos pacientes após administração de clopidogrel.

Gravidez e lactação

O bissulfato de clopidogrel não deve ser usado durante a gravidez a menos que na opinião do médico seja evidente a sua necessidade.

Categoria de risco na gravidez: categoria B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Visto que muitos fármacos são excretados no leite materno, e devido ao risco potencial de reações adversas sérias no lactente, deve-se tomar a decisão de interromper a amamentação ou descontinuar o tratamento com este fármaco, considerando-se a importância deste para a mãe.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos associados com o risco de hemorragia: existe um risco aumentado de hemorragia devido ao efeito potencial aditivo. A administração concomitante de medicamentos associados ao risco de hemorragia deve ser feita com precaução.

Trombolíticos: a segurança da administração concomitante de clopidogrel, trombolíticos e heparina foi estudada em pacientes com IM agudo. A incidência de hemorragias clinicamente significativas foi similar aquela observada quando trombolíticos e heparina foram administrados concomitantemente com AAS (ácido acetilsalicílico).

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa: como uma interação farmacodinâmica entre clopidogrel e os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa é possível, a utilização concomitante desses dois produtos deve ser feita com cautela.

Anticoagulantes injetáveis: em um estudo clínico realizado em indivíduos saudáveis, o clopidogrel não exigiu modificação da dose de heparina ou alterou o efeito da heparina na coagulação. A coadministração de heparina não teve efeito sobre a inibição da agregação plaquetária induzida por clopidogrel. Como a interação farmacodinâmica de clopidogrel e heparina é possível, o uso concomitante necessita ser feito com cuidado.

Anticoagulante oral: devido ao risco aumentado de sangramento a administração concomitante de varfarina e clopidogrel necessita ser avaliada com cautela.

ácido acetilsalicílico: não modificou a inibição mediada por clopidogrel da agregação plaquetária induzida por ADP, mas o clopidogrel potencializou o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária induzida por colágeno. No entanto, a administração concomitante de 500mg de ácido acetilsalicílico duas vezes ao dia por um dia não aumentou significativamente o prolongamento do tempo de sangramento induzido pelo consumo de clopidogrel. Como uma possível interação farmacodinâmica entre o clopidogrel e o AAS, o uso concomitante desses dois produtos deve ser feito com cautela. Entretanto a associação de clopidogrel e AAS (75 - 325 mg uma vez ao dia) tem sido feita por até um ano.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): em um estudo clínico realizado em voluntários saudáveis, a administração concomitante de clopidogrel e naproxeno aumentou a perda de sangue gastrointestinal oculta. No entanto, devido à falta de estudos de interação com outros AINEs, atualmente não está claro se existe um risco aumentado de sangramento gastrointestinal com todos os AINEs. Consequentemente, os AINEs e clopidogrel devem ser coadministrados com cautela.

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs): uma vez que estes medicamentos afetam a ativação plaquetária e aumentam o risco de sangramento, a administração concomitante de clopidogrel e os ISRSs devem ser realizados com cautela.

Outras terapias concomitantes: uma vez que clopidogrel é metabolizado em seu metabólito ativo parcialmente pela enzima CYP2C19, seria esperado que o uso de medicamentos que inibem a atividade

desta enzima resulte na diminuição do nível do metabólito ativo de clopidogrel. A relevância clínica desta interação é indeterminada. O uso concomitante de inibidores fortes ou moderados da CYP2C19 (por exemplo, omeprazol e esomeprazol) é desaconselhado (vide Advertências e Precauções e “Características Farmacológicas - Farmacocinética”). Caso um inibidor de bomba de próton seja usado concomitantemente ao clopidogrel, considerar o uso de um com menos atividade inibidora da CYP2C19, como o pantoprazol.

Em dois estudos realizados, clopidogrel (dose padrão) foi usado em associação com omeprazol 80mg. Em um destes estudos os dois fármacos foram administrados no mesmo horário e no segundo estudo, com diferença de 12 horas. Estes estudos demonstraram resultados similares onde houve a diminuição tanto no nível do metabólito ativo do clopidogrel quanto na inibição da agregação plaquetária.

Em outro estudo que analisou o uso concomitante de clopidogrel (dose padrão) e pantoprazol 80mg, observou-se também a diminuição tanto no nível do metabólito ativo do clopidogrel quanto na inibição da agregação plaquetária, porém, com índices menores que os observados com o omeprazol.

Não foram observadas interações farmacodinâmicas clinicamente significativas quando da administração concomitante de clopidogrel e atenolol, nifedipina ou atenolol e nifedipina concomitantemente. Além disso, a atividade farmacodinâmica de clopidogrel não foi significativamente influenciada pela coadministração de fenobarbital ou estrogênio.

As farmacocinéticas da digoxina ou da teofilina não foram alteradas pela administração concomitante de clopidogrel. Os antiácidos não alteraram a absorção do clopidogrel.

Embora a administração de 75mg/dia de clopidogrel não tenha modificado a farmacocinética da S-varfarina (um substrato da CYP2C9) ou Coeficiente Internacional Normalizado (CIN) em pacientes recebendo terapia com varfarina a longo prazo, a coadministração de clopidogrel e varfarina aumenta o risco de sangramento devido aos efeitos independentes na homeostase. No entanto, em altas concentrações in vitro, clopidogrel inibe a CYP2C9.

É improvável que clopidogrel possa interferir no metabolismo de fármacos como a fenitoína, tolbutamida e AINEs que são metabolizados pelo citocromo P-450 2C9. Dados do estudo CAPRIE indicam que a fenitoína e a tolbutamida podem ser coadministradas com clopidogrel de forma segura.

Medicamentos substrato do CYP2C8: o clopidogrel mostrou aumentar a exposição da repaglinida em voluntários saudáveis. Estudos in vitro mostram que o aumento na exposição da repaglinida é devido à inibição do CYP2C8 pelo metabólito glucuronido de clopidogrel. Devido ao risco de concentrações plasmáticas aumentadas, a administração concomitante de clopidogrel e medicamentos eliminados principalmente pelo metabolismo CYP2C8 (por exemplo, repaglinida, paclitaxel) deve ser feita com cautela.

Além dos estudos de interação específicos acima mencionados, os pacientes admitidos nos amplos estudos clínicos (CAPRIE e CURE) receberam uma variedade de medicações concomitantes, incluindo diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas do cálcio, redutores do colesterol, vasodilatadores coronarianos, antidiabéticos (incluindo insulina), antiepiléticos, antagonistas GPIIb/IIIa e terapia de reposição hormonal, sem evidência de interações adversas clinicamente significativas.

Interação em exames laboratoriais e não laboratoriais

Foram detectadas alterações nos testes de função hepática e aumento da creatinina sanguínea.

Interação com alimentos

O bissulfato de clopidogrel pode ser administrado com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de Validade: 24 meses.

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

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

O bissulfato de clopidogrel apresenta-se como comprimido circular, semiabaulado, revestido e de cor rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O bissulfato de clopidogrel deve ser administrado com líquido, por via oral e bissulfato de clopidogrel pode ser administrado antes, durante ou após as refeições.

Nas situações de IM e AVC isquêmico recentes ou doença arterial periférica estabelecida, a dose recomendada de bissulfato de clopidogrel é de 75mg em dose única diária.

Síndrome Coronária Aguda

Para pacientes com SCA sem elevação do segmento ST (angina instável ou IM sem presença de onda Q), O bissulfato de clopidogrel deve ser iniciado com dose de ataque de 300mg e mantido com uma dose única diária de 75mg. O ácido acetilsalicílico (AAS) (75 a 325mg em dose única diária) deve ser iniciado e continuado em combinação com clopidogrel. No estudo CURE, a maioria dos pacientes com SCA, também receberam heparina.

Para pacientes com IM com elevação do segmento ST, a dose recomendada de bissulfato de clopidogrel é de 75mg em dose única diária, administrada em associação com AAS, com ou sem trombolítico. O bissulfato de clopidogrel deve ser iniciado com ou sem dose de ataque (300mg foi utilizado no estudo CLARITY).

Fibrilação atrial

O bissulfato de clopidogrel deve ser administrado em dose única diária de 75mg. O AAS (75-100mg ao dia) deve ter seu uso iniciado e continuado em combinação com o clopidogrel (vide item "Resultados de Eficácia").

Não há estudos dos efeitos de clopidogrel administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Farmacogenética: pacientes que apresentam uma metabolização lenta da enzima CYP2C19 apresentam uma diminuição da resposta antiplaquetária do clopidogrel. Uma posologia maior para estes pacientes aumenta a resposta antiplaquetária. O uso de doses maiores de clopidogrel deve ser considerado, porém a posologia apropriada para esta população de pacientes não foi estabelecida em ensaios clínicos.

Pacientes pediátricos: a segurança e a eficácia não foram estabelecidas na população pediátrica.

Pacientes idosos: nenhum ajuste na dosagem se faz necessário para os pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência nos rins e no fígado: nenhum ajuste na dosagem se faz necessário.


Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos clinicamente relevantes observados nos estudos CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT e ACTIVE-A são discutidos a seguir.

Distúrbios hemorrágicos:

No estudo CAPRIE a incidência global de hemorragia nos pacientes tratados tanto com clopidogrel e AAS foi a mesma (9,3%). A incidência de casos severos foi de 1,4% para o clopidogrel e 1,6% para o AAS. Em pacientes que receberam clopidogrel, as hemorragias gastrintestinais ocorreram a uma taxa de 2,0% e requereram hospitalização em 0,7%. Nos pacientes que receberam AAS, as taxas correspondentes foram 2,7% e 1,1%, respectivamente. A incidência global de outros tipos de hemorragia foi superior no grupo que recebeu clopidogrel em comparação aquele que recebeu AAS (7,3% vs 6,5%). No entanto, a incidência de reações adversas severas foi similar para ambos os grupos de tratamento (0,6% vs 0,4%). As reações adversas mais frequentemente relatadas foram: púrpura/equimoses e epistaxe. Outras reações



adversas menos frequentemente relatadas foram hematoma, hematúria e hemorragia ocular (principalmente conjuntival).

A incidência de hemorragia intracraniana foi de 0,4% com clopidogrel comparada a 0,5% com o AAS. No estudo CURE houve um aumento de sangramentos de maior e menor gravidade entre o grupo que tomou clopidogrel + AAS comparado ao que fez uso de AAS + placebo (3,7% de registros de eventos vs 2,7%, respectivamente para sangramentos mais graves e 5,1% vs 2,4% para sangramentos de menor gravidade). Os principais locais de sangramentos de maior gravidade incluíram o trato gastrointestinal e sítios de punção-arterial.

O aumento do risco de morte por sangramento no grupo de clopidogrel e AAS comparado com o placebo e AAS não foi estatisticamente significante (2,2% vs 1,8%). Não houve diferença entre os dois grupos nos registros de sangramentos fatais (0,2% em ambos os grupos). A relação de sangramentos de maior gravidade sem risco de morte foi significativamente maior no grupo de clopidogrel e AAS quando comparado com o grupo de placebo e AAS (1,6% vs 1%), e a incidência de sangramento intracraniano foi de 0,1% em ambos os grupos.

A taxa de sangramentos de maior gravidade no grupo tratado com clopidogrel e AAS foi dose dependente de AAS (<100mg: 2,6%, 100-200mg: 3,5%, >200mg: 4,9%). O mesmo ocorreu para os sangramentos de maior gravidade no grupo tratado com placebo e AAS (<100mg: 2,0%, 100-200mg: 2,3%, >200mg: 4,0%). Não houve um aumento de sangramento dentro dos sete dias após a realização de cirurgias de revascularização em pacientes que interromperam a terapia mais de cinco dias antes da cirurgia (4,4% no grupo tratado com clopidogrel + AAS vs 5,3% no grupo tratado com placebo + AAS). Nos pacientes que permaneceram em uso da terapia dentro de cinco dias para a cirurgia de revascularização, os registros de eventos foram 9,6% para clopidogrel e AAS e 6,3% para placebo e AAS.

No estudo CLARITY, a incidência de sangramentos importantes (definidos como sangramento intracraniano ou sangramento associado com uma queda na hemoglobina >5g/dL) foi similar entre os grupos (1,3% vs 1,1% no grupo clopidogrel + AAS e no grupo placebo + AAS, respectivamente). Isto foi consistente através de subgrupos de pacientes definidos pelas características do estado basal e o tipo de fibrinolítico ou terapia com heparina. A incidência de sangramento fatal (0,8% vs 0,6% no grupo tratado com clopidogrel + AAS e no grupo com placebo + AAS, respectivamente) e hemorragia intracraniana (0,5% vs 0,7%, respectivamente) foram pequenas e similares em ambos os grupos.

A relação global de sangramento maior não-cerebral ou sangramento cerebral no estudo COMMIT foi pequena e similar em ambos os grupos.

No estudo ACTIVE-A, a taxa de hemorragia importante foi mais significativa no grupo de pacientes tratados com clopidogrel + AAS que no grupo que usou placebo + AAS (6,7% versus 4,3%). Hemorragia importante foi principalmente de origem extracraniana em ambos os grupos (5,3% no grupo clopidogrel + AAS; 3,5% no grupo placebo + AAS) e no trato gastrointestinal (3,5% versus 1,8%). Houve um excedente de hemorragia intracraniana no grupo tratado com clopidogrel + AAS comparado com o grupo placebo + AAS (1,4% versus 0,8%, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas taxas de hemorragia fatal e acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico (0,8% e 0,6%, respectivamente).

Distúrbios hematológicos:

No estudo CAPRIE, foi observado, neutropenia severa (<0,450g/L) em quatro pacientes tratados com clopidogrel (0,04%) e em dois pacientes tratados com o AAS (0,02%). Dois dos 9.599 pacientes que receberam clopidogrel e nenhum dos 9.586 pacientes que receberam AAS tiveram contagem de neutrófilos igual à zero.

Embora seja mínimo o risco de mielotoxicidade com clopidogrel, esta possibilidade deve ser considerada quando um paciente em uso de clopidogrel apresentar febre ou outros sinais de infecção.

Durante o tratamento com clopidogrel ocorreu um caso de anemia aplástica.

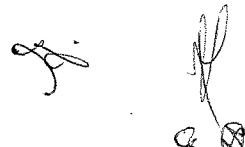
A incidência de trombocitopenia severa (<80g/L) foi de 0,2% para o grupo tratado com clopidogrel e 0,1% para o grupo com AAS. Foram muito raros os relatos de casos com contagem plaquetária ≤30g/L.

A seguinte taxa de frequência CIOMS é utilizada, quando aplicável:

Reação muito comum (>1/10); reação comum (>1/100 e <1/10); reação incomum (>1/1.000 e <1/100); reação rara (>1/10.000 e <1/1.000); reação muito rara (<1/10.000); desconhecida (não podem ser estimadas pelos dados disponíveis).

Sistema Nervoso Central e Periférico:

- Incomum: dor de cabeça, tontura e parestesia;
- Rara: vertigens.



Gastrintestinais:

- Comum: dispepsia, dor abdominal e diarreia;
- Incomum: náusea, gastrite, flatulência, constipação, vômito, úlcera gástrica e úlcera duodenal.

Plaquetas, sangramento e distúrbios da coagulação:

- Incomum: aumento do tempo de sangramento, decréscimo do número de plaquetas.

Pele e anexos:

- Incomum: *rash* e prurido.

Glóbulos brancos e sistema retículo endotelial

- Incomum: leucopenia, diminuição de neutrófilos e eosinofilia.

Reações adversas após o início da comercialização:

As frequências para as seguintes reações adversas são desconhecidas (não podem ser estimadas pelos dados disponíveis).

Sangue e sistema linfático:

- Casos graves de sangramentos principalmente na pele, sistema músculoesquelético, olhos (conjuntiva, ocular e retina), e sangramento do trato respiratório, epistaxe, hematúria, hemorragia de ferida operatória, casos de sangramentos com resultados fatais (especialmente hemorragias intracranianas, gastrintestinais e retroperitoneais), agranulocitose, anemia aplástica/pancitopenia, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e hemofilia A adquirida.

Distúrbios cardíacos:

- Síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica/infarto do miocárdio alérgico) no contexto de uma reação de hipersensibilidade pelo clopidogrel.

Sistema imunológico:

- Reação anafilática, doença do soro.
- Reação cruzada de hipersensibilidade à droga entre tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) (vide "Advertências e Precauções").

Alterações psiquiátricas:

- Confusão e alucinação.

Sistema nervoso:

- Alteração no paladar, ageusia

Sistema vascular:

- Vasculite e hipotensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino:

- Broncoespasmo, pneumonia intersticial e pneumonia eosinofílica.

Distúrbios gastrintestinais:

- Colite (incluindo ulcerativa ou colite linfocítica), pancreatite e estomatite.

Distúrbios hepatobiliares:

- Hepatite (não infecciosa) e insuficiência hepática aguda.

Pele e tecido subcutâneo:

- *Rash* maculopapular, eritematoso ou esfoliativo, urticária, prurido, angioedema, dermatite bolhosa (eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)), síndrome de hipersensibilidade medicamentosa, *rash* medicamentoso com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), *eczema* e *líquen planus*.

[Handwritten signatures and initials]

Aparelho músculoesquelético, tecido conectivo e medula óssea:

- Artralgia, artrite e mialgia.

Distúrbios urinários e renais:

- Glomerulopatia.

Sistema reprodutivo e distúrbios da mama:

- Ginecomastia.

Alterações gerais e condições no local da administração:

- Febre.

Investigações:

- Teste de função hepática anormal e aumento da creatinina sanguínea.

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

10. SUPERDOSE

A superdosagem com clopidogrel pode levar a um aumento do tempo de sangramento e subseqüentes complicações hemorrágicas. Terapia apropriada precisa ser considerada se sangramento for observado. Não foi encontrado nenhum antídoto para a atividade farmacológica do clopidogrel. Se for necessária a correção imediata do prolongamento do tempo de sangramento, a transfusão de plaquetas pode reverter os efeitos do clopidogrel.

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

[Handwritten signatures and initials]

III - DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.5584.0510

Farm. Responsável: Rodrigo Molinari Elias - CRF-GO nº 3.234.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Registrado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 1-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



[Handwritten marks]

ANEXO B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/07/16	2080693/16-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	14/07/16	2080693/16-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	14/07/16	Versão inicial	VP/VPS	Comprimido Revestido
12/04/2018	0285833/18-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12	12/04/2018	0285833/18-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12	12/04/2018	1- PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? INDICAÇÕES III - DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido revestido
21/05/2018	0406409/18-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12	21/05/2018	0406409/18-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12	21/05/2018	3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9- REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimido Revestido
20/08/2018		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12	20/08/2018		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12	20/08/2018	4- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Comprimido Revestido
							1- PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimido Revestido
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Comprimido Revestido

006060

g

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

006061
eg

St. J.

006062
cg

uitem 258

RETEMIC®

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos revestidos
5 mg

[Handwritten marks]



RETEMIC®

cloridrato de oxibutinina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 5 mg. Caixas contendo 30 e 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

cloridrato de oxibutinina	5 mg
Excipientes q.s.p.	1 comprimido

Excipientes: estearato de cálcio, lactose monoidratada, celulose microcristalina, corante azul brilhante laca de alumínio e dióxido de silício

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é indicado para o alívio dos sintomas urológicos relacionados às seguintes condições clínicas:

- Incontinência urinária;
- Urgência miccional;
- Noctúria e incontinência urinária em pacientes com bexiga neurogênica espástica não-inibida e bexiga neurogênica reflexa;
- Coadjuvante no tratamento da cistite de qualquer natureza e na prostatite crônica;
- Nos distúrbios psicossomáticos da micção;
- Em crianças de 5 anos de idade ou mais, para a redução dos episódios de enurese noturna.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vários estudos clínicos demonstraram a eficácia da oxibutinina no tratamento da incontinência urinária e da bexiga hiperativa. A melhora sintomática com o uso de oxibutinina foi relatada em 3 estudos clínicos em mulheres idosas, com mais de 75 anos de idade (Szonyi G et al. *Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in elderly people: a randomized controlled trial. Age Ageing* 1995; 24: 287-91; Goode PS et al. *Urodynamic changes associated with behavioral and drug treatment of urge incontinence in older women. J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 808-16; Ouslander JG et al. *Overactive bladder: special considerations in the geriatric population. Am J Manag Care* 2000; 6 Suppl. 11: S599-606).

No estudo de Szonyi e cols. foram estudadas 28 mulheres com idade > 70 anos que fizeram uso de oxibutinina 2,5 mg 2 vezes ao dia. Houve uma melhora significativa em relação ao placebo na frequência e incontinência urinária nas mulheres que fizeram uso do ativo. O efeito adverso mais comum foi boca seca (93 %), seguida por pirose (57 %).

Goode e cols. estudaram 35 mulheres com idade > 55 anos que fizeram uso de oxibutinina 2,5 a 5 mg 3 vezes ao dia. Houve melhora significativa na capacidade vesical e na frequência e incontinência urinárias.

Ouslander e cols. estudaram 98 mulheres com idade ≥ 75 anos e observaram melhora nos episódios de urgência e incontinência urinárias.

Outros 4 estudos clínicos foram realizados comparando a oxibutinina (9 a 20 mg ao dia) com placebo em pacientes com hiperatividade do detrusor; suas características estão resumidas na Tabela 1 (Riva D, Casolati E. *Oxybutynin chloride in the treatment of female idiopathic bladder instability. Results from doubleblind treatment. Clin Exp Obstet Gynecol* 1984; 11: 37-42.; Collas DM et al. *Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in the elderly - a placebo controlled trial [abstract]. Age Ageing* 1994; 23 Suppl. 2: 9; Moore KH et al. *Oxybutynin hydrochloride (3 mg) in the treatment of women with idiopathic detrusor instability. Br J Urol* 1990 Nov; 66: 479-85; Tapp AJS et al. *The treatment of detrusor instability in postmenopausal women with oxybutynin chloride: a double blind placebo controlled study. British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1990;97, 521-526.) Um destes estudos (Moore KH et al.) demonstrou melhora na urgência e incontinência urinárias em 60% das 49 mulheres durante o tratamento com oxibutinina versus 2% durante o placebo.

Tabela 1

Estudos de eficácia comparativa entre oxibutinina e placebo em pacientes com hiperatividade do detrusor.

Autores (casuística)	Média de idade	Dosagem da oxibutinina	Duração	Resultados de eficácia global
Collas e cols. (n=28)	82 anos	2,5 mg 2x/dia	6 semanas	Oxibutinina ≥ Placebo
Moore e cols. (n=49)	46,2 anos	3 mg 3x/dia	Não disponível	Oxibutinina ≥ Placebo
Riva e Casolati (n=24)	51,5 anos	5 mg 3x/dia	20 dias	Oxibutinina ≥ Placebo
Tapp e cols. (n=24)	61 anos	5 mg 4x/dia	14 dias	Oxibutinina ≥ Placebo

Um outro estudo comparou a oxibutinina 5 mg 3 vezes ao dia com placebo e com propanetelina em 154 pacientes por 4 semanas (Thuroff JW et al. *Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. J Urol* 1991 Apr; 145:813-7). Os pacientes apresentavam hiperatividade do detrusor; houve uma tendência a um efeito melhor com relação aos sintomas de incontinência urinária com o uso da oxibutinina (58 % dos pacientes) do que com a propanetelina (45 %) ou placebo (43 %).

Outro estudo foi realizado por Gajewski e cols. (Gajewski JB, Awad SA. *Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. J Urol* 1986 May; 135: 966-8) em 34 pacientes com hiperatividade do detrusor consequente à esclerose múltipla no qual se comparou a oxibutinina 5 mg 3 vezes ao dia (n=19) com a propanetelina 15 mg ao dia (n=15) por 6 a 8 semanas. A oxibutinina também se mostrou superior à propanetelina.

A taxa global de bons resultados relatada com o uso da oxibutinina (> 50 % de melhora nos sintomas) varia de 61 a 86 % com a dose de 15 mg ao dia (Abramov Y, Sand PK. *Oxybutynin for treatment of urge urinary incontinence and overactive bladder: an updated review. Expert Opin Pharmacother.* 2004 Nov;5(11):2351-9).

Com relação à tolerabilidade, os estudos demonstram que os efeitos adversos com o uso da oxibutinina, apesar de comuns, não são irreversíveis e não ameaçam à vida. Em uma revisão com 192 pacientes que fizeram uso de oxibutinina, 76% dos pacientes apresentaram efeitos adversos (Baigrie RJ et al. *Oxybutynin: is it safe? Brit J Urol* 1988, 62: 319-32.) O efeito adverso mais comumente relatado foi boca seca, embora disfagia, úlcera gástrica, náusea, cefaleia, vertigem e sonolência também tenham sido relatados. Além disso, os estudos demonstram que os efeitos adversos da oxibutinina são dose-dependentes (Yarker YE et al. *Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic use in detrusor instability. Drugs Aging (New Zealand)* 1995, 6(3): 243-262)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) exerce seu efeito antiespasmódico diretamente sobre o músculo liso e também inibe a ação muscarínica da acetilcolina sobre a musculatura lisa; ela apresenta somente um quinto da atividade anticolinérgica da atropina, porém tem uma atividade antiespasmódica vesical de 4 a 10 vezes superior. A oxibutinina não bloqueia os efeitos da acetilcolina nas junções neuromusculares, nem nos gânglios do sistema autônomo (efeitos antinicotínicos); ela também não tem efeito sobre a musculatura lisa dos vasos sanguíneos.

Nos pacientes com bexiga neurogênica reflexa e bexiga neurogênica espástica não inibida, estudos de cistometria demonstraram que a droga aumenta a capacidade vesical, diminui a frequência das contrações não-inibidas do músculo detrusor e retarda o desejo inicial de urinar. RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) diminui a urgência e a frequência urinárias, tanto nos episódios de incontinência como nas fases de micção voluntária.

Farmacocinética

A oxibutinina administrada por via oral é absorvida no trato gastrointestinal e apresenta um pico plasmático de cerca de 7 mcg/l, 50 minutos após a administração de 5 mg. Ela tem biodisponibilidade oral de aproximadamente 6%, liga-se às proteínas plasmáticas (>99%) e apresenta metabolização hepática (via CYP3A4), sofrendo metabolismo de primeira passagem e formando metabólitos ativos e inativos. A meia-vida de eliminação é de 2 a 3 horas e a excreção é urinária, como metabólitos e como droga não modificada (<0,1%).

Tempo médio estimado para início da ação

O tempo estimado para o início de ação é de 30 a 60 minutos, com o pico de ação ocorrendo após 3 a 6 horas. A duração do efeito é de 6 a 10 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao cloridrato de oxibutinina ou a qualquer dos componentes da formulação.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é contraindicado para pacientes com glaucoma de ângulo fechado, com obstrução parcial ou total do trato gastrointestinal, íleo paralítico, atonia intestinal dos idosos, megacolon, megacolon tóxico, complicação de colite ulcerativa, colite grave e miastenia grave; ele também é contraindicado em pacientes com estado cardiovascular instável por hemorragia aguda e nos que apresentam uropatia obstrutiva ou retenção urinária.

-Durante a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 5 anos.

O cloridrato de oxibutinina está classificado na Categoria C de risco na gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O produto RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é de uso oral.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) deve ser administrado com cautela a pacientes expostos a altas temperaturas ambientais ou que tenham feito exercícios físicos intensos, pois a diminuição da transpiração pode provocar prostração e febre devido ao aquecimento corporal.

Os anticolinérgicos podem causar agitação, confusão mental, sonolência, tontura, alucinações e visão turva que podem diminuir as habilidades física e mentais; por essa razão, os pacientes devem ser avisados para ter cuidado na realização de atividades que exijam atenção, como conduzir veículos ou operar máquinas. Deve-se considerar redução da dose ou descontinuação do tratamento

se ocorrerem efeitos no sistema nervoso central (SNC). A administração de sedativos e de bebidas alcoólicas pode aumentar a sonolência causada pelo produto.

Deve-se ter cautela quanto do uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) em idosos e em pacientes com neuropatias autonômicas ou com insuficiência hepática ou renal.

A administração de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) a pacientes com colite ulcerativa pode suprimir a motilidade intestinal até o ponto de produzir um íleo paralítico, precipitando ou agravando um megacolon tóxico, uma séria complicação da doença.

A oxibutinina pode agravar os sintomas do hipertireoidismo, insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, taquicardia, hipertensão e hipertrofia prostática.

É necessário administrar o produto com cuidado em pacientes com hérnia de hiato associada à esofagite de refluxo, pois esta condição pode ser agravada pelos medicamentos anticolinérgicos.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) deve ser usado com cautela em pacientes com demência tratados com inibidores da colinesterase, pois pode haver agravamento da doença.

Caso o paciente em uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) apresente diarreia, deve-se considerar a possibilidade desta ser um sintoma inicial de obstrução intestinal incompleta, especialmente em pacientes com ileostomia ou colostomia.

Casos de angioedema envolvendo o rosto, lábios, língua e /ou laringe já foram relatados com o uso de oxibutinina; alguns casos ocorreram após uma única dose. RETEMIC® deve ser imediatamente descontinuado e tratamento prontamente instituído caso haja envolvimento da língua e da laringe.

Gravidez

Os estudos realizados em animais não evidenciaram alteração da fertilidade ou dano fetal, contudo, a segurança do uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) em mulheres grávidas ou que venham a engravidar não foi estabelecida.

O produto não deve ser administrado em mulheres grávidas, a menos que o médico julgue que o benefício clínico provável justifique os possíveis riscos.

O cloridrato de oxibutinina está classificado na Categoria C de risco na gravidez.

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

Amamentação

Não foi determinado se a droga é excretada no leite materno. Como muitas drogas são excretadas pelo leite materno, recomenda-se cautela se o produto for indicado para mulheres que estejam amamentando.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia da administração de oxibutinina foi demonstrada em crianças com cinco anos de idade ou mais.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) não deve ser administrado a crianças com idade abaixo de cinco anos.

Uso em idosos:

Devem ser tomadas precauções quando RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) for usado em idosos. As doses e cuidados para pacientes idosos são os mesmos recomendados para os adultos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A oxibutinina não modifica o metabolismo dos fármacos metabolizados pelas enzimas microsossomais hepáticas (fenobarbital, fenitoína, warfarina, fenilbutazona e tolbutamida).

O uso simultâneo de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) com medicamentos antimuscarínicos potencializa seu efeito, bem como o efeito sedativo é aumentado com o uso de depressores do SNC.

Interações medicamento-exame laboratorial

Até o momento não existem dados que demonstrem a interferência de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) com os resultados de exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

RETEMIC® comprimido (cloridrato de oxibutinina) deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Prazo de validade: de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

RETEMIC® comprimido de 5 mg é redondo, azul, plano, vincado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso Adulto:

A dose usual é de 1 comprimido de 5 mg, 2 a 3 vezes ao dia, por via oral; ou seja, 1 comprimido de 5 mg de 12 em 12 horas ou 1 comprimido de 8 em 8 horas.

Limite Máximo Diário: A dose máxima é de 1 comprimido de 5 mg, 4 vezes ao dia (a cada 6 horas).

Uso pediátrico acima de 5 anos:

A dose usual é de 1 comprimido de 5 mg, 2 vezes ao dia, por via oral; ou seja, 1 comprimido de 5 mg de 12 em 12 horas.

Limite Máximo Diário: A dose máxima é de 1 comprimido de 5 mg, 3 vezes ao dia (a cada 8 horas).

Este medicamento não deve ser mastigado.

Geriatrics

Devem ser tomadas precauções quanto ao uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) nos idosos. As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ao cloridrato de oxibutinina são apresentadas a seguir, em ordem decrescente de frequência:

Reações muito comuns (> 1/10): tontura, sonolência, xerostomia, constipação e náuseas.

Reações comuns (>1/100 e <1/10): arritmia, dor precordial, hipotensão, edema, rubor, hipertensão, taquicardia, cefaleia, nervosismo, insônia, confusão mental, depressão, fadiga, prurido, xeroderma, hiperglicemia, diarreia, dispepsia, dor abdominal, garganta seca, disfagia, eructação, flatulência, refluxo gastroesofágico, vômitos, infecção do trato urinário, retenção urinária, cistite, disúria, polaciúria, fraqueza, artralgia, dor lombar, dor nos membros inferiores, visão turva, xerofalmlia, ceratoconjuntivite seca, asma, bronquite, tosse, rouquidão, congestão nasal, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sede aumentada, diminuição da transpiração.

Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100): anafilaxia, anorexia, ciclopegia, alucinações, disfunção erétil, supressão da lactação, diminuição da memória, midríase, reações psicóticas, intervalo Q-T prolongado, convulsões, glaucoma.

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

10. SUPERDOSE

Podem ocorrer reações relacionadas ao SNC (agitação, excitação, comportamento psicótico), ao sistema circulatório (sensação de calor, hipertensão ou hipotensão, insuficiência circulatória), insuficiência respiratória, paralisia e coma.

Conduta em casos de superdose

O tratamento deve ser sintomático e de suporte, compreendendo:

- lavagem gástrica imediata ou indução à emese (quando possível); administração de carvão ativado;
- controle da respiração, injeção endovenosa de 0,5-2 mg de fisostigmina, repetida, se necessário, até um total de 5 mg;
- a hiperpirexia pode ser tratada com bolsas de gelo ou aplicações de compressas frias ou com álcool.

Em caso de intoxicação ligue para 0800722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0118.0108

Farmacêutica Responsável: Alexandre Tachibana Pinheiro

CRF-SP nº 44081

Registrado e fabricado por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro

CEP 04755-020 – São Paulo – SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 16 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

Retemic_com_VPS_v01

006069
cg

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



[Handwritten signatures and initials]

RETEMIC®

Apsen Farmacêutica S.A.

Xarope

1mg/mL

Handwritten marks and signatures at the bottom right corner.



RETEMIC®

cloridrato de oxibutinina

APRESENTAÇÕES

Xarope de 1 mg/mL. Frascos contendo 120 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada ml de xarope contém:

cloridrato de oxibutinina.....	1 mg
Excipientes q.s.p.	1 mL

Excipientes: ácido cítrico, glicerol, citrato de sódio, sorbitol, metilparabeno, água purificada, essência de aniz natural, sacarose e álcool etílico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é indicado para o alívio dos sintomas urológicos relacionados às seguintes condições clínicas:

- Incontinência urinária;
- Urgência miccional;
- Noctúria e incontinência urinária em pacientes com bexiga neurogênica espástica não-inibida e bexiga neurogênica reflexa;
- Coadjuvante no tratamento da cistite de qualquer natureza e na prostatite crônica;
- Nos distúrbios psicossomáticos da micção;
- Em crianças de 5 anos de idade ou mais, para a redução dos episódios de enurese noturna.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vários estudos clínicos demonstraram a eficácia da oxibutinina no tratamento da incontinência urinária e da bexiga hiperativa. A melhora sintomática com o uso de oxibutinina foi relatada em 3 estudos clínicos em mulheres idosas, com mais de 75 anos de idade (Szonyi G et al. *Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in elderly people: a randomized controlled trial. Age Ageing* 1995; 24: 287-91; Goode PS et al. *Urodynamic changes associated with behavioral and drug treatment of urge incontinence in older women. J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 808-16; Ouslander JG et al. *Overactive bladder: special considerations in the geriatric population. Am J Manag Care* 2000; 6 Suppl. 11: S599-606).

No estudo de Szonyi e cols. foram estudadas 28 mulheres com idade > 70 anos que fizeram uso de oxibutinina 2,5 mg 2 vezes ao dia. Houve uma melhora significativa em relação ao placebo na frequência e incontinência urinária nas mulheres que fizeram uso do ativo. O efeito adverso mais comum foi boca seca (93 %), seguida por pirose (57 %).

Goode e cols. estudaram 35 mulheres com idade > 55 anos que fizeram uso de oxibutinina 2,5 a 5 mg 3 vezes ao dia. Houve melhora significativa na capacidade vesical e na frequência e incontinência urinárias.

Ouslander e cols. estudaram 98 mulheres com idade \geq 75 anos e observaram melhora nos episódios de urgência e incontinência urinárias.

Outros 4 estudos clínicos foram realizados comparando a oxibutinina (9 a 20 mg ao dia) com placebo em pacientes com hiperatividade do detrusor; suas características estão resumidas na **Tabela 1** (Riva D, Casolati E. *Oxybutynin chloride in the treatment of female idiopathic bladder instability. Results from doubleblind treatment. Clin Exp Obstet Gynecol* 1984; 11: 37-42.; Collas DM et al. *Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in the elderly - a placebo controlled trial [abstract]. Age Ageing* 1994; 23 Suppl. 2: 9; Moore KH et al. *Oxybutynin hydrochloride (3 mg) in the treatment of women with idiopathic detrusor instability. Br J Urol* 1990 Nov; 66: 479-85; Tapp AJS et al. *The treatment of detrusor instability in postmenopausal women with oxybutynin chloride: a double blind placebo controlled study. British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1990;97, 521-526.) Um destes estudos (Moore KH et al.) demonstrou melhora na urgência e incontinência urinárias em 60% das 49 mulheres durante o tratamento com oxibutinina versus 2% durante o placebo.

Tabela 1

Estudos de eficácia comparativa entre oxibutinina e placebo em pacientes com hiperatividade do detrusor.

Autores (casuística)	Média de idade	Dosagem da oxibutinina	Duração	Resultados de eficácia global
Collas e cols. (n=28)	82 anos	2,5 mg 2x/dia	6 semanas	Oxibutirina \geq Placebo
Moore e cols. (n=49)	46,2 anos	3 mg 3x/dia	Não disponível	Oxibutirina \geq Placebo
Riva e Casolati (n=24)	51,5 anos	5 mg 3x/dia	20 dias	Oxibutirina \geq Placebo
Tapp e cols. (n=24)	61 anos	5 mg 4x/dia	14 dias	Oxibutirina \geq Placebo

Um outro estudo comparou a oxibutinina 5 mg 3 vezes ao dia com placebo e com propantelina em 154 pacientes por 4 semanas (Thuroff JW et al. *Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. J Urol* 1991 Apr; 145:813-7). Os pacientes apresentavam hiperatividade do detrusor; houve uma tendência a um efeito melhor com relação aos sintomas de incontinência urinária com o uso da oxibutinina (58 % dos pacientes) do que com a propantelina (45 %) ou placebo (43 %).

Outro estudo foi realizado por Gajewski e cols. (Gajewski JB, Awad SA. *Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. J Urol* 1986 May; 135: 966-8) em 34 pacientes com hiperatividade do detrusor consequente à esclerose múltipla no qual se comparou a oxibutinina 5 mg 3 vezes ao dia (n=19) com a propantelina 15 mg ao dia (n=15) por 6 a 8 semanas. A oxibutinina também se mostrou superior à propantelina.

A taxa global de bons resultados relatada com o uso da oxibutinina (> 50 % de melhora nos sintomas) varia de 61 a 86 % com a dose de 15 mg ao dia (Abramov Y, Sand PK. *Oxybutynin for treatment of urge urinary incontinence and overactive bladder: an updated review. Expert Opin Pharmacother.* 2004 Nov;5(11):2351-9).

Com relação à tolerabilidade, os estudos demonstram que os efeitos adversos com o uso da oxibutinina, apesar de comuns, não são irreversíveis e não ameaçam à vida. Em uma revisão com 192 pacientes que fizeram uso de oxibutinina, 76% dos pacientes apresentaram efeitos adversos (Baigrie RJ et al. *Oxybutynin: is it safe? Brit J Urol* 1988, 62: 319-32.) O efeito adverso mais comumente relatado foi boca seca, embora disfagia, úlcera gástrica, náusea, cefaleia, vertigem e sonolência também tenham sido relatados. Além disso, os estudos demonstram que os efeitos adversos da oxibutinina são dose-dependentes (Yarker YE et al. *Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic use in detrusor instability. Drugs Aging (New Zealand)* 1995, 6(3): 243-262)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) exerce seu efeito antiespasmódico diretamente sobre o músculo liso e também inibe a ação muscarínica da acetilcolina sobre a musculatura lisa; ela apresenta somente um quinto da atividade anticolinérgica da atropina, porém tem uma atividade antiespasmódica vesical de 4 a 10 vezes superior. A oxibutinina não bloqueia os efeitos da acetilcolina nas junções neuromusculares, nem nos gânglios do sistema autônomo (efeitos antinicotínicos); ela também não tem efeito sobre a musculatura lisa dos vasos sanguíneos.

Nos pacientes com bexiga neurogênica reflexa e bexiga neurogênica espástica não inibida, estudos de cistometria demonstraram que a droga aumenta a capacidade vesical, diminui a frequência das contrações não-inibidas do músculo detrusor e retarda o desejo inicial de urinar. RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) diminui a urgência e a frequência urinárias, tanto nos episódios de incontinência como nas fases de micção voluntária.

Farmacocinética

A oxibutinina administrada por via oral é absorvida no trato gastrointestinal e apresenta um pico plasmático de cerca de 7 mcg/l, 50 minutos após a administração de 5 mg. Ela tem biodisponibilidade oral de aproximadamente 6%, liga-se às proteínas plasmáticas (>99%) e apresenta metabolização hepática (via CYP3A4), sofrendo metabolismo de primeira passagem e formando metabólitos ativos e inativos. A meia-vida de eliminação é de 2 a 3 horas e a excreção é urinária, como metabólitos e como droga não modificada (<0,1%).

Tempo médio estimado para início da ação

O tempo estimado para o início de ação é de 30 a 60 minutos, com o pico de ação ocorrendo após 3 a 6 horas. A duração do efeito é de 6 a 10 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é contraindicado em casos de hipersensibilidade ao cloridrato de oxibutinina ou a qualquer dos componentes da formulação.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é contraindicado para pacientes com glaucoma de ângulo fechado, com obstrução parcial ou total do trato gastrointestinal, íleo paraplético, atonia intestinal dos idosos, megacolon, megacolon tóxico, complicação de colite ulcerativa, colite grave e miastenia grave; ele também é contraindicado em pacientes com estado cardiovascular instável por hemorragia aguda e nos que apresentam uropatia obstrutiva ou retenção urinária.

-Durante a gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 5 anos.

O cloridrato de oxibutinina está classificado na Categoria C de risco na gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O produto RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) é de uso oral.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) deve ser administrado com cautela a pacientes expostos a altas temperaturas ambientais ou que tenham feito exercícios físicos intensos, pois a diminuição da transpiração pode provocar prostração e febre devido ao aquecimento corporal.

Os anticolinérgicos podem causar agitação, confusão mental, sonolência, tontura, alucinações e visão turva que podem diminuir as habilidades física e mentais; por essa razão, os pacientes devem ser avisados para ter cuidado na realização de atividades que exijam atenção, como conduzir veículos ou operar máquinas. Deve-se considerar redução da dose ou descontinuação do tratamento

se ocorrerem efeitos no sistema nervoso central (SNC). A administração de sedativos e de bebidas alcoólicas pode aumentar a sonolência causada pelo produto.

Deve-se ter cautela quanto do uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) em idosos e em pacientes com neuropatias autonômicas ou com insuficiência hepática ou renal.

A administração de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) a pacientes com colite ulcerativa pode suprimir a motilidade intestinal até o ponto de produzir um íleo paraltico, precipitando ou agravando um megacolon tóxico, uma séria complicação da doença.

A oxibutinina pode agravar os sintomas do hipertireoidismo, insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, taquicardia, hipertensão e hipertrofia prostática.

É necessário administrar o produto com cuidado em pacientes com hérnia de hiato associada à esofagite de refluxo, pois esta condição pode ser agravada pelos medicamentos anticolinérgicos.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) deve ser usado com cautela em pacientes com demência tratados com inibidores da colinesterase, pois pode haver agravamento da doença.

Caso o paciente em uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) apresente diarreia, deve-se considerar a possibilidade desta ser um sintoma inicial de obstrução intestinal incompleta, especialmente em pacientes com ileostomia ou colostomia.

Casos de angioedema envolvendo o rosto, lábios, língua e /ou laringe já foram relatados com o uso de oxibutinina; alguns casos ocorreram após uma única dose. RETEMIC® deve ser imediatamente descontinuado e tratamento prontamente instituído caso haja envolvimento da língua e da laringe.

Gravidez

Os estudos realizados em animais não evidenciaram alteração da fertilidade ou dano fetal, contudo, a segurança do uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) em mulheres grávidas ou que venham a engravidar não foi estabelecida.

O produto não deve ser administrado em mulheres grávidas, a menos que o médico julgue que o benefício clínico provável justifique os possíveis riscos.

O cloridrato de oxibutinina está classificado na Categoria C de risco na gravidez.

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

Amamentação

Não foi determinado se a droga é excretada no leite materno. Como muitas drogas são excretadas pelo leite materno, recomenda-se cautela se o produto for indicado para mulheres que estejam amamentando.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia da administração de oxibutinina foi demonstrada em crianças com cinco anos de idade ou mais.

RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) não deve ser administrado a crianças com idade abaixo de cinco anos.

Uso em idosos:

Devem ser tomadas precauções quando RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) for usado em idosos. As doses e cuidados para pacientes idosos são os mesmos recomendados para os adultos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A oxibutinina não modifica o metabolismo dos fármacos metabolizados pelas enzimas microssomais hepáticas (fenobarbital, fenitoína, warfarina, fenilbutazona e tolbutamida).

O uso simultâneo de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) com medicamentos antimuscarínicos potencializa seu efeito, bem como o efeito sedativo é aumentado com o uso de depressores do SNC.

Interações medicamento-exame laboratorial

Até o momento não existem dados que demonstrem a interferência de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) com os resultados de exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

RETEMIC® xarope (cloridrato de oxibutinina) deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

Prazo de validade: de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

RETEMIC® xarope de 1 mg/mL é uma solução límpida, levemente opalescente, ligeiramente amarelada com odor característico de anis

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso Adulto

1 colher-medida (5 mg/5 mL) de xarope, 2 a 3 vezes ao dia, por via oral; ou seja, 1 colher-medida de 12 em 12 horas ou 1 colher-medida de 8 em 8 horas.

Limite Máximo Diário: A dose máxima é uma colher-medida, 4 vezes ao dia (a cada 6 horas).

Uso pediátrico acima de 5 anos

1 colher-medida (5 mg/5 mL) de xarope, 2 vezes ao dia, por via oral; ou seja, 1 colher-medida de 12 em 12 horas.

Limite Máximo Diário: A dose máxima é de uma colher-medida de xarope, 3 vezes ao dia (a cada 8 horas).

Geriatría

Devem ser tomadas precauções quanto ao uso de RETEMIC® (cloridrato de oxibutinina) nos idosos. As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ao cloridrato de oxibutinina são apresentadas a seguir, em ordem decrescente de frequência:

Reações muito comuns (>1/10): tontura, sonolência, xerostomia, constipação e náuseas.

Reações comuns (>1/100 e < 1/10): arritmia, dor precordial, hipotensão, edema, rubor, hipertensão, taquicardia, cefaleia,

nervosismo, insônia, confusão mental, depressão, fadiga, prurido, xeroderma, hiperglicemia, diarreia, dispepsia, dor abdominal, garganta seca, disfagia, eructação, flatulência, refluxo gastroesofágico, vômitos, infecção do trato urinário, retenção urinária, cistite, disúria, polaciúria, fraqueza, artralgia, dor lombar, dor nos membros inferiores, visão turva, xerofalmia, ceratoconjuntivite seca, asma, bronquite, tosse, rouquidão, congestão nasal, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sede aumentada, diminuição da transpiração.

Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100): anafilaxia, anorexia, ciclopegia, alucinações, disfunção erétil, supressão da lactação, diminuição da memória, midriase, reações psicóticas, intervalo Q-T prolongado, convulsões, glaucoma.

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

10. SUPERDOSE

Podem ocorrer reações relacionadas ao SNC (agitação, excitação, comportamento psicótico), ao sistema circulatório (sensação de calor, hipertensão ou hipotensão, insuficiência circulatória), insuficiência respiratória, paralisia e coma.

Conduta em casos de superdose

O tratamento deve ser sintomático e de suporte, compreendendo:

- lavagem gástrica imediata ou indução à emese (quando possível); administração de carvão ativado;
- controle da respiração, injeção endovenosa de 0,5-2 mg de fisostigmina, repetida, se necessário, até um total de 5 mg;
- a hiperpirexia pode ser tratada com bolsas de gelo ou aplicações de compressas frias ou com álcool.

Em caso de intoxicação ligue para 0800722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0118.0108

Farmacêutica Responsável: Alexandre Tachibana Pinheiro

CRF-SP nº 44081

Registrado e fabricado por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro

CEP 04755-020 – São Paulo – SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 16 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

Retemic_xpe_VPS_v01

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



[Handwritten signatures]



006078
rg

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas			
Data do cliente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Ítem de bula ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentações relacionadas ⁴
		Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12					4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VP	- 5mg x 30 comprimidos - 5mg x 60 comprimidos - 1 mg/mL x 120 ml
1/2014	0086190/14-1	Notificação de Alteração de texto de Bula – RDC 60/12					DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 5mg x 30 comprimido - 5mg x 60 comprimidos
4/2013	0284576138	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC							

006080

eg

item 273

COLCHIS[®]

Apsen Farmacêutica S.A.

Comprimidos

0,5 mg

Handwritten marks and signatures at the bottom right corner.



COLCHIS[®]

colchicina

APSEN

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 0,5 mg: Caixa com 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:	0,5 mg
colchicina base	0,5 mg
Excipientes* qsp	1 comprimido

*Excipientes: Amido, Polivinilpirrolidona K30, Lactose, Croscarmelose sódica, Estearato de Magnésio, corante amarelo FD&C 5.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado ao tratamento das crises agudas de gota e na prevenção das crises agudas nos doentes crônicos (artrite gotosa aguda e crônica).

A terapia pode ser indicada em casos de escleroderma, poliartrite da sarcoidose e psoríase ou febre familiar do Mediterrâneo.

A colchicina é eficaz no tratamento clínico da Doença de Peyronie nos casos com tempo de evolução inferior a um ano, atuando na redução do processo inflamatório que vai dar origem à placa fibrosa. Não tem seu uso bem estabelecido nos casos com longo tempo de evolução, quando a placa de fibrose já está plenamente formada.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

COLCHIS contém colchicina. Na gota, seu modo de ação é desconhecido. A colchicina aparentemente diminui o depósito de cristais de urato e a resposta inflamatória resultante.

A colchicina tem seu papel no tratamento dos transtornos fibróticos como a Doença de Peyronie.

Como antiosteolítico, a colchicina atua inibindo a mitose das células osteoprogenitoras e a atividade dos osteoclastos pré-existentes.

A colchicina diminui a temperatura corporal, deprime o centro respiratório, contrai os vasos sanguíneos e causa hipertensão, estimulando o centro vasomotor.

Tempo médio estimado para início da ação terapêutica:

O início da ação após a primeira dose oral é de 12 horas. O alívio do edema pode ocorrer em 72 horas ou mais.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar COLCHIS nas insuficiências renais, hepáticas ou cardíacas severas e durante a gravidez.

A colchicina está classificada na categoria C de risco na gravidez.

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

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

No tratamento da crise

Avaliar com atenção os casos de insuficiência renal ou hepatobiliar.

Você deve realizar a contagem sanguínea completa, periodicamente, para detectar depressão da medula óssea.

Você pode utilizar moderadores do trânsito intestinal ou antidiarreicos, caso ocorra diarreia ou colopatia evolutiva.

No tratamento a longo prazo, com doses de 0,5 mg a 1,0 mg, as complicações são muito raras.

Por precaução, se atentar nas possíveis reações adversas que podem ocorrer.

Gravidez

A colchicina detém a divisão celular em animais e plantas e há relatos sobre a diminuição da espermatogênese em humanos.

A colchicina pode ser teratogênica em humanos, de acordo com estudos realizados em animais. Você deve ser orientado para não engravidar durante o tratamento e o médico deve avaliar o risco/benefício do uso da droga.

A colchicina está classificada na categoria C de risco na gravidez.

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

Amamentação

O médico deve avaliar o risco/benefício do uso da colchicina. Não se sabe se a droga é excretada no leite materno.

Uso Pediátrico

Não se tem dados sobre a segurança do uso em crianças.

Geriatría

Os pacientes idosos podem ser mais sensíveis à toxicidade cumulativa da colchicina.

Odontologia

A colchicina pode produzir efeitos leucopênicos e trombocitopênicos, que podem provocar aumento da incidência de infecção microbiana, retardo de cicatrização e hemorragia gengival. O paciente deve ser orientado para a limpeza adequada dos dentes e o tratamento deve ser interrompido até o retorno da normalidade sangüínea.

Interações medicamentosas

- Os medicamentos neoplásicos, bumetamida, diazóxido, diuréticos tiazídicos, furosemida, pirazinamida ou triantereno, podem aumentar a concentração plasmática de ácido úrico e diminuir a eficácia do tratamento profilático da gota.
- A colchicina pode aumentar os efeitos depressores sobre a medula óssea dos medicamentos que produzem discrasias sanguíneas ou da radioterapia.
- O uso simultâneo com fenilbutazona pode aumentar o risco de leucopenia ou trombocitopenia, bem como de ulceração gastrointestinal.
- A vitamina B12 pode ter absorção alterada, podendo ser necessário administrar doses adicionais da

vitamina.

- A ingestão de bebidas alcoólicas pode aumentar o risco de toxicidade gastrointestinal. O álcool aumenta as concentrações sanguíneas de ácido úrico, podendo diminuir a eficácia do tratamento profilático da droga.

Interações medicamento-exame laboratorial

A colchicina interfere com as determinações urinárias dos 17-hidroxicorticosteróides usando o método Reddy, Jenkins e Thorn e pode causar falsos-positivos nos testes de urina para eritrócitos e hemoglobina.

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

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

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

Você deve manter os comprimidos em sua embalagem original, na temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegidos da luz e umidade.

O prazo de validade de COLCHIS é de 24 meses após a data de fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

O comprimido de COLCHIS 0,5 mg é circular, amarelo, biconvexo, com vinco tipo unha em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Uso Adulto**Antigotosos**

A colchicina deve ser administrada ao primeiro sinal de ataque agudo de gota.

A dose deve ser reduzida se ocorrer debilidade muscular, náuseas, vômitos ou diarreia.

O intervalo entre as doses deve ser aumentado nos pacientes crônicos cuja taxa de filtração glomerular seja menos do que 10 ml/minuto.

A quantidade total de colchicina que se necessita para controlar a dor e a inflamação durante um ataque agudo de gota, oscila habitualmente até 4 mg.

Prevenção: 1 comprimido de 0,5 mg, uma a três vezes ao dia, por via oral. Ou seja, 1 comprimido de 0,5 mg de 24 em 24 horas ou 1 comprimido de 0,5 mg de 8 em 8 horas, respectivamente.

Os pacientes com gota submetidos à cirurgia, devem tomar 1 comprimido três vezes ao dia (1 comprimido de 8 em 8 horas), por via oral, durante 3 dias antes e 3 dias depois da intervenção cirúrgica.

Tratamento: (alívio do ataque agudo) – inicialmente 0,5 mg a 1,5 mg seguido de 1 comprimido a intervalos de 1 hora, ou de 2 horas, até que ocorra o alívio da dor ou apareçam náuseas, vômitos ou diarreia.

Manutenção: os pacientes crônicos podem continuar o tratamento com 2 comprimidos ao dia (1 comprimido de 12 em 12 horas) por até 3 meses, a critério médico.

Limite máximo diário:

A dose máxima alcançada deve ser abaixo de 7 mg.

Doença de Peyronie

Iniciar com 0,5 mg a 1,0 mg ao dia, administrada em 1 a 2 doses, podendo ser elevada até 2 mg/dia, administrada em 2 a 3 doses.

Ao administrar colchicina, deve-se levar em consideração a sua estreita margem de segurança.

Uso em Idosos

As doses e cuidados para pacientes idosos são as mesmas recomendadas para os adultos.

Siga a orientação de seu médico, respeitando os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

O uso inadequado do medicamento pode mascarar ou agravar os sintomas.

Consulte um clínico regularmente. Ele avaliará corretamente a evolução do tratamento. Siga corretamente suas orientações.

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

Caso você esqueça de tomar COLCHIS no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento duas vezes para compensar doses esquecidas.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Você não deve interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

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

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

Durante o tratamento com COLCHIS, podem ocorrer as seguintes reações indesejáveis:

Distúrbios digestivos: diarreia, náuseas e, mais raramente, vômitos são os primeiros sinais de superdosagem e impõem a redução das doses ou a interrupção do tratamento.

Raramente podem ocorrer problemas hematológicos como leucopenia ou neutropenia.

Excepcionalmente verifica-se a azoospermia que é reversível com a interrupção do tratamento.

Outras reações relatadas foram urticária e erupções cutâneas; debilidade muscular e urina sanguinolenta.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe a empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Centro de Atendimento ao Consumidor (CAC).

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A

INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A dose tóxica é de aproximadamente 10 mg.

As doses que provocam reações capazes de levar à morte são ao redor de 40 mg.

Sinais

Clínicos: latência de 1 a 8 horas, em média 3 horas.

Digestivos: dores abdominais difusas, vômitos, diarreia abundante provocando desidratação, hipotensão e problemas circulatórios.

Hematológicos: hiperleucocitose seguida de leucopenia e hipoplaquetose por ataque medular.

Coagulação intravascular disseminada.

Outros: polipneia frequente e alopecia no 10º dia. Evolução imprevisível. Pode ocorrer morte no 2º ou 3º dia por desequilíbrio hidroeletrólítico ou choque séptico.

Conduta em casos de superdose:

Não há antídoto específico para a colchicina.

O paciente deve ser tratado em meio hospitalar.

A eliminação da droga pode ser tentada por lavagem gástrica seguida de aspiração duodenal.

O tratamento é sintomático: reequilíbrio hidro-eletrolítico e antibioticoterapia geral e digestiva.

Avaliação dos sinais vitais e do sistema cardiovascular.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0118.0109

Farmacêutico Responsável: Alexandre Tachibana Pinheiro - CRF SP nº 44.081

Registrado e Fabricado por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

INDÚSTRIA BRASILEIRA

006088
cg

Centro de Atendimento ao Consumidor: 0800 16 5678

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



006089
eg

item 315

ARTRODAR® **diacereína**

APRESENTAÇÃO

Cápsulas de 50 mg em embalagem contendo 3 blisters com 10 cápsulas cada um.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 50 mg de diacereína. Excipientes: lactose e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Artrodar® é um medicamento destinado ao tratamento da osteoartrite (artrose e afecções articulares do tipo degenerativo).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Artrodar® estimula a produção de componentes da cartilagem, além de bloquear os principais mediadores da resposta inflamatória envolvidos na degradação dessa estrutura. Essas propriedades lhe conferem atividades anti-osteoartrósicas e, moderadamente, analgésica, antiinflamatória e antipirética. Sua eficácia é observada após 2 a 4 semanas de uso, dependendo da gravidade da doença. Seus resultados persistem por cerca de 2 a 3 meses após a finalização de um ciclo de tratamento de 6 meses.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar Artrodar® se tiver hipersensibilidade (alergia) à diacereína ou a qualquer outro componente da fórmula.

Apesar de não terem sido detectados efeitos teratogênicos em animais, não é aconselhável usar o produto durante a gravidez e lactação.

Artrodar® é contra-indicado em casos de insuficiência hepática severa, doenças intestinais inflamatórias (colites ulcerativas, Doença de Crohn), pseudo-obstrução ou obstrução intestinal e síndromes abdominais dolorosas de causas não determinadas.

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

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

Você não deve tomar mais do que a dose recomendada (superdose), pois pode causar problemas à sua saúde.

A ingestão deste medicamento junto com alimentos pode melhorar sua absorção. Por esse motivo, é importante utilizá-lo durante as principais refeições, conforme orientação médica.

Você deve consultar seu médico se a dor ou outros sintomas da artrose continuarem ou piorarem após 4 semanas de tratamento.

O medicamento pode alterar a coloração da urina, para amarelo-intenso ou tonalidade avermelhada, porém sem significado para a saúde do paciente. Apesar desse fato, a mudança de coloração pode mascarar doenças no aparelho urinário relacionadas a outras causas. Se houver suspeita desse tipo, consulte seu médico.

Se surgirem novos sintomas, ou se notar vermelhidão ou edema (inchaço), você deve consultar seu médico, pois estes sintomas podem ser sinais de reações alérgicas.

Artrodar® não deve ser ingerido simultaneamente com laxantes. Em casos extremos, a administração deverá ser efetuada com máxima prudência sob controle médico direto.

Caso ocorra diarreia, recomenda-se cautela com o uso de Artrodar® junto com medicamentos diuréticos.

Em paciente com insuficiência renal severa, a dose diária deve ser equivalente à metade da dose recomendada.

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

Relatos de danos hepáticos associados ao uso de diacereína são considerados muito raros. No caso de ocorrência de fadiga, perda do apetite, coloração amarelada da pele, dor abdominal, náusea, vômito, coloração pálida das fezes associada à coloração escura da urina, é aconselhável interromper o tratamento e informar seu médico.

Este medicamento contém LACTOSE.

A administração simultânea de Artrodar® com cimetidina ou paracetamol não resultaram em qualquer interação. O uso de diacereína com produtos contendo hidróxidos de alumínio ou de magnésio (ex. antiácidos) pode diminuir sua absorção. Sendo assim, recomenda-se intervalo de, no mínimo, 2 horas entre a administração desses medicamentos.

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

Informe ao 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 a sua saúde.

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

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

Você deve conservar Artrodar® em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Ascápsulas de Artrodar® são de cor azul e apresenta o logotipo da empresa impresso em sua superfície.

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?

Você deve tomar as cápsulas inteiras. Para tanto, providencie um copo com água e, antes de utilizar o medicamento, tome um gole. Em seguida, introduza a cápsula na boca e, com o auxílio da água restante no copo, engula a cápsula, sem parti-la ou mastigá-la. Dessa forma, sua administração será mais confortável e segura.

Usar uma a duas cápsulas (50 a 100 mg) de Artrodar® ao dia, durante as refeições. Recomenda-se a dose de uma cápsula (50 mg) por dia, nas primeiras 2 semanas de tratamento. Após esse período, usar 1 cápsula duas vezes ao dia, durante período não inferior a 06 (seis) meses. Segundo critério médico, o tratamento poderá se estender por ciclos mais longos. Seus efeitos benéficos manifestam-se de 2 a 4 semanas após início do tratamento, podendo ser necessário, neste período, o emprego de fármacos analgésicos e antiinflamatórios.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

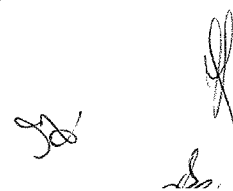
Você pode tomar a dose deste medicamento assim que se lembrar, mas não exceda a dose recomendada para cada dia, conforme prescrição médica

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Este medicamento pode causar algumas reações desagradáveis inesperadas. Caso você tenha uma reação alérgica, deve parar de tomar o medicamento.

Ocasionalmente, podem ocorrer as seguintes reações adversas:



Reações muito comuns(ocorrem em mais de 10% dos pacientes): diarreia, dor abdominal e alteração da coloração da urina (amarelo-intenso ou tonalidade avermelhada), porém sem significado clínico.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes): aumento do trânsito intestinal.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes): em experiência pós-comercialização, foram relatados casos isolados de coceira, vermelhidão ou irritação na pele, pigmentação do cólon e do reto (regiões do intestino) e reações hepáticas.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

Se você tomar uma dose muito grande deste medicamento acidentalmente, deve procurar um médico ou um centro de intoxicação imediatamente. O apoio médico imediato é fundamental, mesmo se os sinais e sintomas de intoxicação não estiverem presentes.

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

Reg.MS N° 1.0341.0052.002-2

Farmacêutico responsável: Dawerson RodriguesCRF-SP 12370

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



trb pharma

Ciência e Saúde como Princípio

TRB Pharma Indústria Química e Farmacêutica Ltda

Rua Hildebrando Siqueira, 149 - Americanópolis

São Paulo – SP – CEP 04334-150

Fone: (55-11) 5588-2500 – Fax: (55-11) 5588-1339

CNPJ: 61.455.192/0002-04

Indústria Brasileira

SAC – Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-105588

Esta bula foi atualizada em 05/12/13



Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

006092
cg

Handwritten initials or signatures in the bottom right corner.

369093



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Id do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentações relacionadas ⁴
-	-	-	-	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC nº 60/12	-	Todos os itens da bula (adequação à RDC 47/09)	VP / VPS	- 0,5 mg x 30 comprimidos

mar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação tera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do namento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão iludos na tabela da próxima alteração de bula.

mar quais itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

mar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

mar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.

006094
49

item 389



Science for a Better Life

Neovlar[®]

Bayer S.A.

drageas

0,25 mg levonorgestrel + 0,05 mg de etinilestradiol

[Handwritten signature]



Neovlar®
levonorgestrel
etinilestradiol

APRESENTAÇÃO:

Cartucho contendo 1 blíster-calendário com 21 drágeas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada drágea de Neovlar® contém 0,25 mg de levonorgestrel e 0,05 mg de etinilestradiol.
Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, sacarose, macrogol, carbonato de cálcio, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e cera montanglicol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÃO

Neovlar® é indicado para contracepção oral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os contraceptivos orais combinados (COCs) são utilizados para prevenir a gravidez. Quando usados corretamente, o índice de falha é de aproximadamente 1% ao ano. O índice de falha pode aumentar quando há esquecimento de tomada das drágeas ou quando estas são tomadas incorretamente, ou ainda em casos de vômitos dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de uma drágea ou diarreia intensa, bem como na vigência de interações medicamentosas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Farmacodinâmica

O efeito anticoncepcional dos contraceptivos orais combinados (COCs) baseia-se na interação de diversos fatores, sendo que os mais importantes são inibição da ovulação e alterações na secreção cervical.

Estudos de segurança pós-comercialização (PASS) demonstraram que a frequência de diagnóstico de TEV (Tromboembolismo Venoso) varia entre 7 e 10 por 10.000 mulheres por ano que utilizam COC com baixa dose de estrogênio (<0,05 mg de etinilestradiol). Dados mais recentes sugerem que a frequência de diagnóstico de TEV é de aproximadamente 4,4 por 10.000 mulheres por ano não usuárias de COCs e não grávidas. Essa faixa está entre 20 a 30 por 10.000 mulheres grávidas ou no pós-parto. Um aumento adicional no risco de TEV não pode ser excluído em usuárias de COCs contendo 0,05 mg de etinilestradiol ou mais.



Science for a Better Life

Além da ação contraceptiva, os COCs apresentam diversas propriedades positivas. O ciclo menstrual torna-se mais regular, a menstruação apresenta-se frequentemente menos dolorosa e o sangramento menos intenso, o que, neste último caso, pode reduzir a possibilidade de ocorrência de deficiência de ferro. Além disso, há evidência da redução do risco de ocorrência de câncer de endométrio e de ovário. Os COCs de dose mais elevada (0,05 mg de etinilestradiol) também demonstraram diminuir a incidência de cistos ovarianos, doença inflamatória pélvica, doença benigna de mama e gravidez ectópica.

➤ Farmacocinética

- levonorgestrel

Absorção:

O levonorgestrel é rápida e completamente absorvido quando administrado por via oral. Picos de concentração sérica de cerca de 7 ng/mL são atingidas aproximadamente 1,4 horas após ingestão de dose única. O levonorgestrel é quase que completamente biodisponível após administração oral.

Distribuição:

O levonorgestrel liga-se à albumina sérica e à globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG). Apenas 1,3% da concentração total da substância no soro está presente na forma de esteroide livre, aproximadamente 64% está ligada especificamente à SHBG e cerca de 35% está ligada de forma inespecífica à albumina. O aumento de SHBG induzido pelo etinilestradiol influencia a proporção de levonorgestrel ligado às proteínas séricas, promovendo um aumento da fração ligada à SHBG e uma diminuição da fração ligada à albumina. O volume aparente de distribuição de levonorgestrel é de aproximadamente 127 L após administração de dose única.

Metabolismo:

O levonorgestrel é extensivamente metabolizado. Os principais metabólitos no plasma são as formas conjugadas e não conjugadas de $3\alpha,5\beta$ -tetrahidrolevonorgestrel. Baseado em estudos "in vitro" e "in vivo", a CYP3A4 é a principal enzima envolvida no metabolismo do levonorgestrel. A taxa de depuração sérica do levonorgestrel é aproximadamente 1,3 a 1,6 mL/min/kg.

Eliminação:

Os níveis séricos de levonorgestrel diminuem em duas fases. A fase de disposição terminal é caracterizada por meia-vida de aproximadamente 22 horas. O levonorgestrel não é excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção de aproximadamente 1:1. A meia-vida de excreção dos metabólitos é de aproximadamente 1 dia.

Condições no estado de equilíbrio:

Durante a ingestão diária, os níveis séricos do fármaco aumentam aproximadamente 3 vezes, atingindo o estado de equilíbrio durante a segunda metade de um ciclo de utilização.



A farmacocinética do levonorgestrel é influenciada pelos níveis de SHBG, os quais aumentam quando o levonorgestrel é concomitantemente administrado com o etinilestradiol. Este efeito ocasiona a redução da taxa de depuração para cerca de 18 mL/min na fase de equilíbrio.

- etinilestradiol

Absorção:

O etinilestradiol administrado por via oral é rápida e completamente absorvido. Picos de concentração sérica de aproximadamente 156 pg/mL são atingidos dentro de 1,5 horas. Durante a absorção e o metabolismo de primeira passagem, o etinilestradiol é metabolizado extensivamente, resultando em biodisponibilidade oral média de aproximadamente 45%, com ampla variação interindividual de cerca de 20 a 65%.

Distribuição:

O etinilestradiol liga-se alta e inespecificamente à albumina sérica (aproximadamente 98%) e induz aumento das concentrações séricas de SHBG. Foi determinado o volume aparente de distribuição de cerca de 2,8 a 8,6 L/kg.

Metabolismo:

O etinilestradiol está sujeito à conjugação pré-sistêmica, tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. É metabolizado principalmente por hidroxilação aromática, mas com formação de diversos metabólitos hidroxilados e metilados, que estão presentes nas formas livre e conjugada com glicuronídeos e sulfato. A taxa de depuração do etinilestradiol é de cerca de 2,3 a 7 mL/min/kg.

Eliminação:

Os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases de disposição, caracterizadas por meias-vidas de aproximadamente 1 hora e de 10 a 20 horas, respectivamente. O etinilestradiol não é excretado na forma inalterada. Seus metabólitos são excretados pelas vias urinária e biliar na proporção 4:6. A meia-vida de eliminação dos metabólitos é de aproximadamente 1 dia.

Condições no estado de equilíbrio:

As concentrações séricas de etinilestradiol aumentam cerca de 1,5 vezes após administração oral diária de Neovlar®. Considerando a variação da meia-vida da fase de disposição terminal do soro e a ingestão diária, os níveis séricos de etinilestradiol no estado de equilíbrio são alcançados após aproximadamente uma semana.

➤ Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos obtidos através de estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para a reprodução mostraram que não há risco especialmente relevante para humanos.



Science for a Better Life

No entanto, deve-se ter em mente que esteroides sexuais podem estimular o crescimento de determinados tecidos e tumores dependentes de hormônio.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os contraceptivos orais combinados (COCs) não devem ser utilizados na presença de qualquer uma das seguintes condições:

- presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos (arteriais ou venosos) como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de acidente vascular cerebral;
- presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo, episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- alto risco de trombose arterial ou venosa (veja item “Advertências e precauções”);
- história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- diabetes mellitus com alterações vasculares;
- doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- uso de medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos (veja item “Interações medicamentosas”);
- presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- diagnóstico ou suspeita de neoplasias malignas dependentes de esteroides sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas);
- sangramento vaginal não diagnosticado;
- suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes do produto.

Se qualquer uma das condições citadas anteriormente ocorrer pela primeira vez durante o uso de COCs, a sua utilização deve ser descontinuada imediatamente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUCÕES

Em caso de ocorrência de qualquer uma das condições ou fatores de risco mencionados a seguir, os benefícios da utilização de COCs devem ser avaliados frente aos possíveis riscos para cada usuária individualmente e discutidos com a mesma antes de optar pelo início de sua utilização. Em casos de agravamento, exacerbação ou aparecimento pela primeira vez de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a usuária deve entrar em contato com seu médico. Nestes casos, a continuação do uso do produto deve ficar a critério médico.

➤ Distúrbios circulatórios

Estudos epidemiológicos sugerem associação entre a utilização de COCs e um aumento do risco de distúrbios tromboembólicos e trombóticos arteriais e venosos, como infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidentes



vasculares cerebrais. A ocorrência destes eventos é rara.

O risco de ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV) é mais elevado durante o primeiro ano de uso do contraceptivo hormonal. Este risco aumentado está presente após iniciar pela primeira vez o uso de COC ou ao reiniciar o uso (após um intervalo de 4 semanas ou mais sem uso de pílula) do mesmo COC ou de outro COC. Dados de um grande estudo coorte prospectivo, de 3 braços, sugerem que este risco aumentado está presente principalmente durante os 3 primeiros meses. O risco geral de TEV em usuárias de contraceptivos orais contendo estrogênio em baixa dose (< 0,05 mg de etinilestradiol) é duas a três vezes maior que em não usuárias de COCs que não estejam grávidas e continua a ser menor do que o risco associado à gravidez e ao parto. Um aumento adicional no risco de TEV não pode ser excluído em usuárias de COCs contendo 0,05 mg de etinilestradiol ou mais.

O TEV pode provocar risco para a vida da usuária ou pode ser fatal (em 1 a 2% dos casos).

O tromboembolismo venoso (TEV) se manifesta como trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar, e pode ocorrer durante o uso de qualquer COC.

Em casos extremamente raros, tem sido relatada a ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos como, por exemplo, em veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas em usuárias de COCs.

Sintomas de trombose venosa profunda (TVP) podem incluir: inchaço unilateral em membro inferior ou ao longo da veia da perna, dor ou sensibilidade na perna que pode ser sentida apenas quando se está em pé ou andando, calor aumentado na perna afetada, descoloração ou hiperemia da pele da perna.

Sintomas de embolia pulmonar (EP) podem incluir: início súbito e inexplicável de dispnéia ou taquipnéia; tosse de início abrupto que pode levar a hemoptise; dor torácica intensa e aguda que pode aumentar com a respiração profunda; ansiedade; tontura severa ou vertigem; taquicardia ou arritmia cardíaca. Alguns destes sintomas (por exemplo, dispnéia, tosse) não são específicos e podem ser erroneamente interpretados como eventos mais comuns ou menos graves (por exemplo, infecções do trato respiratório).

Um evento tromboembólico arterial pode incluir acidente vascular cerebral, oclusão vascular ou infarto do miocárdio (IM). Sintomas de um acidente vascular cerebral podem incluir: diminuição da sensibilidade ou da força motora afetando de forma súbita a face, braço ou perna, especialmente em um lado do corpo; confusão súbita, dificuldade para falar ou compreender; dificuldade repentina para enxergar com um ou ambos os olhos; súbita dificuldade para caminhar; tontura, perda de equilíbrio ou de coordenação; cefaleia repentina, intensa ou prolongada, sem causa conhecida; perda de consciência ou desmaio, com ou sem convulsão. Outros sinais de oclusão vascular podem incluir: dor súbita; inchaço e cianose de uma extremidade; abdome agudo.

Sintomas de infarto do miocárdio (IM) podem incluir: dor, desconforto, pressão, peso, sensação de aperto ou estufamento no peito, braço ou abaixo do esterno; desconforto que se irradia para as costas, mandíbula, garganta, braço, estômago;



saciedade, indigestão ou sensação de asfixia; sudorese, náuseas, vômitos ou tontura; fraqueza extrema, ansiedade ou dispneia, taquicardia ou arritmia cardíaca. Eventos tromboembólicos arteriais podem provocar risco para a vida da usuária ou podem ser fatais.

O potencial para um risco sinérgico aumentado de trombose deve ser considerado em mulheres que possuem uma combinação de fatores de risco ou apresentem um fator de risco individual mais grave. Este risco aumentado pode ser maior que um simples risco cumulativo de fatores. Um COC não deve ser prescrito em caso de uma avaliação risco-benefício negativa (veja item “Contraindicações”).

O risco de eventos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, ou de acidente vascular cerebral, aumenta com:

- idade;
- obesidade (índice de massa corpórea superior a 30 kg/m²);
- história familiar positiva (isto é, tromboembolismo venoso ou arterial detectado em um (a) irmão (ã) ou em um dos progenitores em idade relativamente jovem). Se há suspeita ou conhecimento de predisposição hereditária, a usuária deve ser encaminhada a um especialista antes de decidir pelo uso de qualquer COC;
- imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer intervenção cirúrgica em membros inferiores ou trauma extenso. Nestes casos, é aconselhável descontinuar o uso do COC (em casos de cirurgia programada com, pelo menos, 4 semanas de antecedência) e não reiniciá-lo até duas semanas após o total restabelecimento;
- tabagismo (com consumo elevado de cigarros e aumento da idade, o risco torna-se ainda maior, especialmente em mulheres com idade superior a 35 anos);
- dislipoproteinemia;
- hipertensão;
- enxaqueca;
- valvopatia;
- fibrilação atrial.

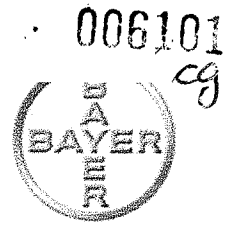
Não há consenso quanto à possível influência de veias varicosas e de tromboflebite superficial na gênese do tromboembolismo venoso.

Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério (para informações sobre gravidez e lactação veja também item “Gravidez e lactação”).

Outras condições clínicas que também têm sido associadas aos eventos adversos circulatórios são: diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, patologia intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.

O aumento da frequência ou da intensidade de enxaquecas durante o uso de COCs pode ser motivo para a suspensão imediata dos mesmos, dada a possibilidade deste quadro representar o início de um evento vascular cerebral.

Os fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose arterial ou venosa incluem: resistência à proteína C ativada (PCA),



Science for a Better Life

hiper-homocisteinemia, deficiências de antitrombina III, de proteína C e de proteína S, anticorpos antifosfolípidios (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico). Na avaliação da relação risco-benefício, o médico deve considerar que o tratamento adequado de uma condição clínica pode reduzir o risco associado de trombose e que o risco associado à gestação é mais elevado do que aquele associado ao uso de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol).

➤ Tumores

O fator de risco mais importante para o câncer cervical é a infecção persistente por HPV (papilomavírus humano). Alguns estudos epidemiológicos indicaram que o uso de COCs por período prolongado pode contribuir para este risco aumentado, mas continua existindo controvérsia sobre a extensão em que esta ocorrência possa ser atribuída aos efeitos concorrentes, por exemplo, da realização de citologia cervical e do comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira. Uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos demonstrou que existe pequeno aumento do risco relativo (RR = 1,24) para câncer de mama diagnosticado em mulheres que estejam usando COCs. Este aumento desaparece gradualmente nos 10 anos subsequentes à suspensão do uso do COC. Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com idade inferior a 40 anos, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno, se comparado ao risco total de câncer de mama. Estes estudos não fornecem evidências de causalidade. O padrão observado de aumento do risco pode ser devido ao diagnóstico precoce de câncer de mama em usuárias de COCs, aos efeitos biológicos dos COCs ou à combinação de ambos. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias que já utilizaram alguma vez os COCs tendem a ser clinicamente menos avançados do que os diagnosticados em mulheres que nunca utilizaram COCs.

Foram relatados, em casos raros, tumores hepáticos benignos e, mais raramente, malignos em usuárias de COCs. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragias intra-abdominais com risco para a vida da usuária. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias de COCs que apresentarem dor intensa em abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.

Tumores malignos podem provocar risco para a vida da usuária ou podem ser fatais.

➤ Outras condições

Mulheres com hipertrigliceridemia, ou com história familiar da mesma, podem apresentar risco aumentado de desenvolver pancreatite durante o uso de COCs. Embora tenham sido relatados discretos aumentos da pressão arterial em muitas usuárias de COCs, os casos de relevância clínica são raros. Entretanto, no caso de desenvolvimento e manutenção de hipertensão clinicamente significativa durante o uso de COC, é prudente que o médico descontinue o uso do produto e trate a



Science for a Better Life

hipertensão. Se for considerado apropriado, o uso do COC pode ser reiniciado, caso os níveis pressóricos se normalizem com o uso de terapia anti-hipertensiva.

Foi descrita a ocorrência ou agravamento das seguintes condições, tanto durante a gestação quanto durante o uso de COC, no entanto, a evidência de uma associação com o uso de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada com a otosclerose.

Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema.

Os distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso de COC, até que os marcadores da função hepática retornem aos valores normais. A recorrência de icterícia colestatia que tenha ocorrido pela primeira vez durante a gestação, ou durante o uso anterior de esteroides sexuais, requer a descontinuação do uso de COCs.

Embora os COCs possam exercer efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose, não há qualquer evidência da necessidade de alteração do regime terapêutico em usuárias de COCs de baixa dose (menor que 0,05 mg de etinilestradiol) que sejam diabéticas. Entretanto, deve-se manter monitoramento cuidadoso enquanto estas usuárias estiverem utilizando COCs.

O uso de COCs tem sido associado à doença de Crohn e à colite ulcerativa.

Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com história de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando COCs.

➤ **Consultas/exames médicos**

Antes de iniciar ou retomar o uso do COC, é necessário obter história clínica detalhada e realizar exame clínico completo, considerando os itens descritos em “Contraindicações” e “Advertências e precauções”; estes acompanhamentos devem ser repetidos periodicamente durante o uso de COCs. A avaliação médica periódica é igualmente importante porque as contraindicações (por exemplo, episódio isquêmico transitório, etc.) ou fatores de risco (por exemplo, história familiar de trombose arterial ou venosa) podem aparecer pela primeira vez durante a utilização do COC. A frequência e a natureza destas avaliações devem ser baseadas nas condutas médicas estabelecidas e adaptadas a cada usuária, mas em geral, devem incluir atenção especial à pressão arterial, mamas, abdome e órgãos pélvicos, incluindo citologia cervical.

As usuárias devem ser informadas que os contraceptivos orais não protegem contra infecções causadas pelo HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

➤ **Redução da eficácia**



A eficácia dos COCs pode ser reduzida nos casos de esquecimento de tomada de drágeas (veja subitem “Drágeas esquecidas”), distúrbios gastrintestinais ou tratamento concomitante com outros medicamentos (veja itens “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

➤ **Redução do controle do ciclo**

Como ocorre com todos os COCs, pode surgir sangramento irregular (gotejamento ou sangramento de escape), especialmente durante os primeiros meses de uso. Portanto, a avaliação de qualquer sangramento irregular somente será significativa após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se o sangramento irregular persistir ou ocorrer após ciclos anteriormente regulares, devem ser consideradas causas não-hormonais e, nestes casos, são indicados procedimentos diagnósticos apropriados para exclusão de neoplasia maligna ou gestação. Estas medidas podem incluir a realização de curetagem.

É possível que em algumas usuárias não ocorra o sangramento por privação durante o intervalo de pausa. Se a usuária ingeriu as drágeas segundo as instruções descritas no item “Posologia e modo de usar”, é pouco provável que esteja grávida. Porém, se o COC não tiver sido ingerido corretamente no ciclo em que houve ausência de sangramento por privação, ou se não ocorrer sangramento por privação em dois ciclos consecutivos, deve-se excluir a possibilidade de gestação antes de continuar a utilização do COC.

➤ **Gravidez e lactação**

- Gravidez

Neovlar® é contraindicado durante a gravidez. Caso a usuária engravide durante o uso de Neovlar®, deve-se descontinuar o seu uso. Entretanto, estudos epidemiológicos abrangentes não revelaram risco aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres que tenham utilizado COC antes da gestação. Também não foram verificados efeitos teratogênicos decorrentes da ingestão acidental de COCs no início da gestação.

“Categoria X (Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente) – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.”

- Lactação

Os COCs podem afetar a lactação, uma vez que podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno. Portanto, em geral, não é recomendável o uso de COCs até que a lactante tenha suspenso completamente a amamentação do seu filho. Pequenas quantidades dos esteroides contraceptivos e/ou de seus metabólitos podem ser excretadas com leite.

➤ **Alterações em exames laboratoriais**



O uso de esteroides presentes nos contraceptivos pode influenciar os resultados de certos exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos das funções hepática, tiroideana, adrenal e renal; níveis plasmáticos de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídicas/lipoproteicas; parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro do intervalo laboratorial considerado normal.

➤ **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**
Não foram conduzidos estudos e não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas em usuárias de COCs.

“Atenção: este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.”

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Efeitos de outros medicamentos sobre Neovlar®

As interações medicamentosas podem ocorrer com fármacos indutores das enzimas microsomais, o que pode resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais e pode produzir sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia do contraceptivo oral.

A indução enzimática já pode ser observada após alguns dias de tratamento. Geralmente, a indução enzimática máxima é observada dentro de poucas semanas. Após a interrupção da administração do medicamento a indução enzimática pode ser mantida por cerca de 4 semanas.

Usuárias sob tratamento com qualquer uma destas substâncias devem utilizar temporária e adicionalmente método contraceptivo de barreira ou escolher outro método contraceptivo. O método de barreira deve ser usado concomitantemente, assim como nos 28 dias posteriores à sua descontinuação. Se o período de utilização do método de barreira estender-se além do final da cartela do COC, a usuária deverá iniciar a cartela seguinte imediatamente após o término da cartela em uso, sem proceder ao intervalo de pausa habitual.

➤ **Substâncias que aumentam a depuração dos COCs (eficácia dos COCs diminuída por indução enzimática), por exemplo:**

fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina e também possivelmente com oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e produtos contendo Erva de São João.

➤ **Substâncias com efeito variável na depuração dos COCs, por exemplo:**



Science for a Better Life

Quando coadministrados com COCs, muitos inibidores das HIV/HCV proteases e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de estrogênios e progestógenos. Essas alterações podem ser clinicamente relevantes em alguns casos.

➤ **Substâncias que reduzem a depuração dos COCs (inibidores enzimáticos):**

Inibidores potentes e moderados do CYP3A4, como antifúngicos azólicos (por exemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, antibióticos macrolídeos (por exemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem e suco de toronja (grapefruit) podem aumentar as concentrações plasmáticas de estrogênio ou de progestógeno ou de ambos.

Doses de 60 a 120 mg/dia de etoricoxibe demonstraram aumentar as concentrações plasmáticas de etinilestradiol 1,4 a 1,6 vezes, respectivamente, quando administradas concomitantemente com um contraceptivo hormonal combinado contendo 0,035 mg de etinilestradiol.

- Efeitos dos COCs sobre outros medicamentos

Contraceptivos orais podem afetar o metabolismo de alguns outros fármacos.

Consequentemente, as concentrações plasmática e tecidual podem aumentar (por exemplo, ciclosporina) ou diminuir (por exemplo, lamotrigina).

O, etinilestradiol, in vitro, é um inibidor reversível do CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2, assim como inibidor baseado no mecanismo do CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2. Em estudos clínicos, a administração de contraceptivos hormonais contendo etinilestradiol não levou a qualquer aumento ou, somente um discreto aumento das concentrações plasmáticas dos substratos da CYP3A4 (por exemplo, midazolam), enquanto as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP1A2 podem aumentar discretamente (por exemplo, teofilina) ou moderadamente (por exemplo, melatonina e tizanidina).

➤ **Interações farmacodinâmicas**

A coadministração de medicamentos contendo etinilestradiol com medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações desses, tem demonstrado estar associada ao aumento dos níveis de ALT em mais de 20 vezes o limite superior normal em usuárias saudáveis e usuárias infectadas por HCV (veja item “4. Contraindicações”).

Deve-se avaliar também as informações contidas na bula do medicamento utilizado concomitantemente a fim de identificar interações em potencial.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Este medicamento tem prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

12



Science for a Better Life

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

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

➤ **Características Organolépticas**

Drágeas de cor marrom claro, sem cheiro (odor) ou gosto característico.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As drágeas devem ser ingeridas na ordem indicada na cartela, por 21 dias consecutivos, mantendo-se aproximadamente o mesmo horário e, se necessário, com pequena quantidade de líquido. Cada nova cartela é iniciada após um intervalo de pausa de 7 dias sem a ingestão de drágeas, durante o qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal (em 2-3 dias após a ingestão da última drágea). Este sangramento pode não haver cessado antes do início de uma nova cartela.

➤ **Início do uso de Neovlar®**

- Quando nenhum outro contraceptivo hormonal foi utilizado no mês anterior

No caso da usuária não ter utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a ingestão deve ser iniciada no 1º dia do ciclo (1º dia de sangramento menstrual).

- Mudando de outro contraceptivo oral combinado, anel vaginal ou adesivo transdérmico (contraceptivo) para Neovlar®

A usuária deve começar o uso de Neovlar® preferencialmente no dia posterior à ingestão do último comprimido ativo (último comprimido contendo hormônio) do contraceptivo usado anteriormente ou, no máximo, no dia seguinte ao último dia de pausa ou de tomada de comprimidos inativos (sem hormônio).

Se estiver mudando de anel vaginal ou adesivo transdérmico, deve começar preferencialmente no dia da retirada do último anel ou adesivo do ciclo ou, no máximo, no dia previsto para a próxima aplicação.

- Mudando de um método contraceptivo contendo somente progestógeno (minipílula, injeção, implante) ou sistema intrauterino (SIU) com liberação de progestógeno para Neovlar®

A usuária poderá iniciar o uso de Neovlar® em qualquer dia no caso da minipílula, ou no dia da retirada do implante ou do SIU, ou no dia previsto para a próxima injeção. Em todos esses casos (uso anterior de minipílula, injeção, implante ou sistema intrauterino com liberação de progestógeno), recomenda-se usar adicionalmente um método de barreira nos 7 primeiros dias de ingestão de Neovlar®.

- Após abortamento de primeiro trimestre



Science for a Better Life

Pode-se iniciar o uso de Neovlar® imediatamente, sem necessidade de adotar medidas contraceptivas adicionais.

- Após parto ou abortamento no segundo trimestre

Para amamentação, veja o item “Gravidez e lactação”.

Após parto ou abortamento no segundo trimestre, é recomendável iniciar o COC no período entre o 21º e 28º dia após o procedimento. Se começar em período posterior, deve-se aconselhar o uso adicional de um método de barreira nos 7 dias iniciais de ingestão. Se já tiver ocorrido relação sexual, deve certificar-se de que a mulher não esteja grávida antes de iniciar o uso do COC ou, então, aguardar a primeira menstruação.

➤ **Drágeas esquecidas**

Se houver transcorrido **menos de 12 horas** do horário habitual de ingestão a proteção contraceptiva não será reduzida. A usuária deve tomar imediatamente a drágea esquecida e continuar o restante da cartela no horário habitual.

Se houver transcorrido **mais de 12 horas**, a proteção contraceptiva pode estar reduzida neste ciclo. Neste caso, deve-se ter em mente duas regras básicas: 1) a ingestão das drágeas nunca deve ser interrompida por mais de 7 dias; 2) são necessários 7 dias de ingestão contínua das drágeas para conseguir supressão adequada do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Consequentemente, na prática diária, pode-se usar a seguinte orientação:

- Esquecimento na 1ª semana

A usuária deve ingerir imediatamente a última drágea esquecida, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas. As drágeas restantes devem ser tomadas no horário habitual. Adicionalmente, deve-se adotar um método de barreira (por exemplo, preservativo) durante os 7 dias subsequentes. Se tiver ocorrido relação sexual nos 7 dias anteriores, deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Quanto mais drágeas forem esquecidas e mais perto estiverem do intervalo normal sem tomada de drágeas (pausa), maior será o risco de gravidez.

- Esquecimento na 2ª semana

A usuária deve ingerir imediatamente a última drágea esquecida, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas e deve continuar tomando o restante da cartela no horário habitual. Se nos 7 dias precedentes à primeira drágea esquecida, todas as drágeas tiverem sido tomadas conforme as instruções, não é necessária qualquer medida contraceptiva adicional. Porém, se isto não tiver ocorrido, ou se mais do que uma drágea tiver sido esquecida, deve-se aconselhar a adoção de precauções adicionais por 7 dias.

- Esquecimento na 3ª semana

O risco de redução da eficácia é iminente pela proximidade do intervalo sem ingestão de drágeas (pausa). No entanto, ainda se pode minimizar a redução da proteção contraceptiva ajustando o esquema de ingestão das drágeas. Se nos 7 dias anteriores à primeira drágea esquecida a ingestão foi feita corretamente, a usuária poderá seguir qualquer uma das duas



opções abaixo, sem precisar usar métodos contraceptivos adicionais. Se não for este o caso, ela deve seguir a primeira opção e usar medidas contraceptivas adicionais (por exemplo, preservativo) durante os 7 dias seguintes.

- 1) Tomar a última drágea esquecida imediatamente, mesmo que isto signifique a ingestão simultânea de duas drágeas e continuar tomando as drágeas seguintes no horário habitual. A nova cartela deve ser iniciada assim que acabar a cartela atual, isto é, sem o intervalo de pausa habitual entre elas. É pouco provável que ocorra sangramento por privação até o final da segunda cartela, mas pode ocorrer gotejamento ou sangramento de escape durante os dias de ingestão das drágeas.
- 2) Suspender a ingestão das drágeas da cartela atual, fazer um intervalo de pausa de até 7 dias sem ingestão de drágeas (incluindo os dias em que se esqueceu de tomá-las) e, a seguir, iniciar uma nova cartela.

Se não ocorrer sangramento por privação no primeiro intervalo normal sem ingestão de drágea (pausa), deve-se considerar a possibilidade de gravidez.

➤ **Procedimento em caso de distúrbios gastrintestinais**

No caso de distúrbios gastrintestinais graves, a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser tomadas.

Se ocorrer vômitos dentro de 3 a 4 horas após a ingestão de uma drágea, deve-se seguir o mesmo procedimento usado no subitem “Drágeas esquecidas”. Se a usuária não quiser alterar seu esquema habitual de ingestão, deve retirar a(s) drágea(s) adicional(is) de outra cartela.

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

- Usuárias pediátricas

Neovlar® é indicado apenas para uso após a menarca.

- Usuárias idosas

Não aplicável. Neovlar® não é indicado para uso após a menopausa.

- Usuárias com insuficiência hepática

Neovlar® é contraindicado em mulheres com doença hepática grave. Veja item “Contraindicações”.

- Usuárias com insuficiência renal

Neovlar® não foi estudado especificamente em usuárias com insuficiência renal. Dados disponíveis não sugerem alteração no tratamento desta população de usuárias.

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”

9. REAÇÕES ADVERSAS

- **Resumo do perfil de segurança**



Science for a Better Life

As reações adversas mais frequentemente relatadas com Neovlar® são náusea, dor abdominal, aumento de peso, cefaleia, humor deprimido, alterações de humor, dor nas mamas e hipersensibilidade dolorosa nas mamas. Essas reações ocorrem em 1% ou mais das usuárias.

As reações adversas graves são tromboembolismo arterial e venoso.

- Reações adversas

Foram observadas as seguintes reações adversas em usuárias de COCs, sem que a exata relação de causalidade tenha sido estabelecida*:

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA)	Comum (≥ 1/100 a <1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios nos olhos			intolerância a lentes de contato	
Distúrbios gastrintestinais	náuseas, dor abdominal	vômitos, diarreia		
Distúrbios no sistema imunológico			hipersensibilidade	
Investigações	aumento de peso corporal		diminuição de peso corporal	
Distúrbios metabólicos e nutricionais		retenção de líquido		
Distúrbios no sistema nervoso	cefaleia	enxaqueca		
Distúrbios psiquiátricos	estados depressivos, alterações de humor	diminuição da libido	aumento da libido	
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	dor e hipersensibilidade dolorosa nas mamas	hipertrofia mamária	corrimento vaginal, secreção das mamas	
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos		erupção cutânea, urticária	eritema nodoso, eritema multiforme	
Distúrbios vasculares				eventos tromboembólicos



				venosos e arteriais**
--	--	--	--	-----------------------

***Foi utilizado o termo MedDRA (versão 12.0) mais apropriado para descrever uma determinada reação. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados mas também devem ser considerados.**

****“Eventos tromboembólicos venosos e arteriais” resume as seguintes entidades médicas: oclusão de veia profunda periférica, trombose e embolia/occlusão vascular pulmonar, trombose, embolia e infarto/infarto do miocárdio/infarto cerebral e AVC não especificado como hemorrágico.**

Descrição das reações adversas selecionadas

As reações adversas com frequência muito baixa ou com início tardio dos sintomas que são consideradas relacionadas ao grupo de usuárias de contraceptivo oral combinado estão listadas a seguir (veja também itens “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

Tumores:

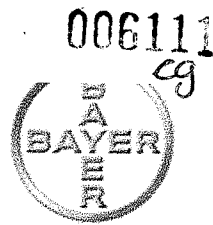
- A frequência de diagnóstico de câncer de mama é ligeiramente maior em usuárias de CO. Como o câncer de mama é raro em mulheres abaixo de 40 anos, o aumento do risco é pequeno em relação ao risco geral de câncer de mama. A causalidade com uso de COC é desconhecida.
- Tumores hepáticos (benignos e malignos).

Outras condições:

- mulheres com hipertrigliceridemia (risco aumentado de pancreatite em usuárias de COCs);
- hipertensão;
- ocorrência ou piora de condições para as quais a associação com o uso de COC não é conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, coreia de Sydenham, herpes gestacional, perda de audição relacionada à otosclerose;
- em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar sintomas de angioedema;
- distúrbios das funções hepáticas;
- alterações na tolerância à glicose ou efeitos sobre a resistência periférica à insulina;
- doença de Crohn, colite ulcerativa;
- cloasma.

Interações

Sangramento de escape e/ou diminuição da eficácia contraceptiva podem ser resultado de interações medicamentosas entre contraceptivos orais e outros fármacos (indutores enzimáticos), veja item “Interações medicamentosas”.



Science for a Better Life

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Não há relatos de efeitos deletérios graves decorrentes da superdose. Os sintomas que podem ocorrer nestes casos são: náuseas, vômitos e sangramento de privação, que pode ocorrer até em meninas antes da menarca, se elas ingerirem acidentalmente o medicamento. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático.

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

MS - 1.7056.0062
Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:
Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.
São Paulo - SP

Registrado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100
04779-900 - Socorro - São Paulo - SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
Indústria Brasileira
www.bayerhealthcare.com.br
SAC 0800 7021241
sac@bayer.com
Venda sob prescrição médica

VE0217-CCDS14





Science for a Better Life

Bula Profissional
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/NPS)	Apresentações relacionadas
08/11/2013	0943104/13-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2013	0943104/13-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2013	Não aplicável	VP/NPS	Cartucho contendo 1 blister-calendário com 21 drágeas.
07/10/2014	0895200/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2014	0895200/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2014	“O que devo saber antes de usar este medicamento?” “Quais os males que este medicamento pode me causar?”	VP	Cartucho contendo 1 blister-calendário com 21 drágeas.
							“Características Farmacológicas”, “Contraindicações”, “interações medicamentosas”, “Reações adversas”. Como este medicamento funciona?, Quando não devo usar este	VPS	
10/07/2017	1412959/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula –	10/07/2017	1412959/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2017		VP	Cartucho contendo 1 blister-calendário com 21 drágeas.

eg



Science for a Better Life

		RDC 60/12					medicamento? e O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?		Cartucho contendo 1 blister-calendário com 21 drágeas
01/08/2017	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula -- RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Características Farmacológicas, Contraindicações, Interações medicamentosas e Superdose	VPS	
							Composição	VP	
							Composição	VPS	

006114
eg

item 464

REUQUINOL®

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos Revestidos
400 mg

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]



REUQUINOL®

sulfato de hidroxiclороquina

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos 400 mg. Caixa com 30 comprimidos.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 400 mg de sulfato de hidroxiclороquina (equivalente a 309,6 mg de hidroxiclороquina base

Excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: croscarmelose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose monoidratada, povidona, amido, hipromelose, macrogol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES:

REUQUINOL® é indicado para o tratamento de:

- afecções reumáticas e dermatológicas;
- artrite reumatoide;
- artrite reumatoide juvenil;
- lúpus eritematoso sistêmico;
- lúpus eritematoso discoide;
- condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar.

Malária:

Tratamento das crises agudas e tratamento supressivo de malária por *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e cepas sensíveis de *P. falciparum*.

Tratamento radical da malária provocada por cepas sensíveis de *P. falciparum*.

A hidroxiclороquina não é eficaz contra cepas de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina, e também não é ativa contra as formas exo-eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*. Consequentemente, Reuquinol® não previne a infecção por esses plasmódios, nem as recaídas da doença.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Lúpus Eritematoso Cutâneo

Em uma revisão dos diversos tratamentos disponíveis, afirma-se que os antimaláricos foram benéficos quando os corticoides e protetores solares mostraram-se ineficazes e a doença cutânea continua ativa (Clark, 1986). Inicialmente tenta-se o tratamento com hidroxiclороquina na dose de 200 a 400mg/dia com duração do tratamento durante 4 a 8 semanas. Se a hidroxiclороquina for descontinuada no lúpus eritematoso, o risco de recaída aumenta em 2,5 vezes em relação aos pacientes que não descontinuaram a hidroxiclороquina (Anon, 1991).

Um regime composto por prednisona, hidroxiclороquina e acetona de triancinolona é recomendado para tratar as lesões cutâneas

discoides em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (Werth & Franks, 1986). Se esse tratamento falhar, sugere-se um regime com hidroxicloroquina 400mg/dia e quinacrina 100mg/dia.

Malária

A hidroxicloroquina está indicada na supressão e tratamento dos ataques agudos de malária por cepas suscetíveis das formas eritrocitárias do *P. vivax*, *P. malariae* e *P. falciparum*. Não é eficaz para as cepas resistentes do *P. falciparum*.

Erupção polimórfica leve

A hidroxicloroquina é usada como supressor da erupção polimórfica leve (Logan, 1980) comparado ao placebo, o fármaco apresentou efeito significativo na redução da erupção cutânea. A hidroxicloroquina 400mg/dia, por um mês, seguido por 200mg/dia, associou-se a melhora clínica moderada em pacientes com erupção polimórfica leve em um pequeno estudo controlado (Murphy et al, 1987).

Artrite reumatoide:

MONOTERAPIA

A hidroxicloroquina parece ser menos tóxica que os tratamentos ouro, d-penicilamina, sulfasalazina ou auranofina (Paulus, 1988). Um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, paralelo de 121 pacientes com artrite reumatoide observou que o fármaco era moderadamente eficaz comparado ao placebo quando a doença é tratada precocemente (Clark et al., 1993). A dose diária de hidroxicloroquina de 200mg foi relatada como sendo tão eficaz quanto a dose de 400mg, em um estudo controlado, duplo-cego, de longo prazo em 43 pacientes tratados para artrite reumatoide (Pavelka et. Al. 1989). Embora os dois grupos apresentassem redução significativa da atividade da doença, quando se comparou os efeitos colaterais na pele, gastrointestinais, e oculares, aqueles que receberam 200 miligramas ao dia desenvolveram um – terço do número de efeitos colaterais comparado aos controles que receberam 400mg ao dia.

Uma estratégia terapêutica (III) empregando medicamentos modificadores da artrite reumatoide (DMARD) de ação lenta (prolongada), com um tempo de “latência curto” (ou seja, metotrexato ou sulfasalazina) foi considerada aquela que proporcionou o maior risco-benefício quando comparado às estratégias que empregaram os DMAR’s “potentes” (II; aurotioglucose ou penicilamina) com tempo de latência mais longo, ou DMAR’s “leves” (I; hidroxicloroquina ou auranofin) com tempos de latência longo. Um estudo de dois anos, com desenho aberto, de grupo paralelo incluiu aproximadamente 100 pacientes em cada grupo. Os pacientes tinham diagnóstico recente (dentro de 1 ano) e no basal apresentavam doença relativamente ativa, e eram virgens de tratamento com DMARD’s, esteroides, agentes citotóxicos ou imunossupressores. Os regimes iniciais do protocolo foram os seguintes:

Estratégia	DMARDs	Dose
I	Hidroxicloroquina OU	400 mg VO diariamente
	Auranofin	6 - 9 mg VO diariamente
II	A urotioglucose OU	50 mg IM semanalmente
	d-penicilamina	500 - 750 mg VO diariamente
III	Metotrexato OU	7.5 - 15 mg VO semanalmente
	Sulfasalazina	2 - 3 gramas VO diariamente
mg = miligramas		
VO = via oral		
IM = intramuscular		

O primeiro DMARD foi continuado até a toxicidade (a qualquer momento) ou falta de eficácia (melhora inferior a 50% em 3 de 4

variáveis em um ano; dor, escore articular, rigidez matinal, VHS); o segundo medicamento era então substituído. Outros analgésicos e AINEs eram permitidos, o uso de esteroides por via oral ou intra-articular era desencorajado. As doses de DMARD poderiam ser reduzidas para a metade nos pacientes que satisfizessem critérios para remissões. Os desfechos primários incluíram dor, incapacidade funcional, escores das articulações, VHS e evidência radiológica de lesão articular. Rigidez matinal, força para segurar, e bem estar geral foram medidas secundárias do desfecho. A tabela a seguir reflete a porcentagem de pacientes com pelo menos 33% de melhora nos escores a partir do basal, depois de 1 a 2 anos, o percentual considerado como tendo uma resposta clínica (melhora maior que 20% em pelo menos 3 desfechos), e o percentual em remissão (rigidez matinal inferior a 15 minutos, VHS abaixo de 30, escore de dor inferior a 10, e escore da articulação menor que 1):

	Estratégia					
	I		II		III	
	Ano		Ano		Ano	
	1	2	1	2	1	2
Incapacidade	39%	41%	52%	47%	53%	47%
Escore de dor	67%	64%	64%	73%	72%	63%
Escore da articulação	66%	75%	79%	78%	82%	76%*
VHS	56%	64%	63%	67%	68%	66%
Resposta Clínica	56%	61%	64%	71%	71%	63%
Remissão	16%	19%	31%	29%	24%	25%**
Todos os efeitos colaterais	(no)	170		212		181
*significativamente melhor com II e III versus I						
**significativamente melhor com II vs I; não significativa para III vs I ou II						

Apesar de nenhuma das estratégias ter se mostrado claramente superior em todas as medidas, foram observados escores de incapacidade melhores ao longo de 2 anos para II e III e taxas de remissão mais altas para II e III. A estratégia I foi caracterizada predominantemente por reações de toxicidade GI, anemia, e erupção cutânea; III compartilhou a toxicidade GI de I junto com elevação das enzimas hepáticas, mas sem anemia. As reações da estratégia II envolveram anemia, leucopenia, e trombocitopenia, uma incidência 3 vezes maior de erupção cutânea ou estomatite, e disfunção renal (proteinúria). A estratégia III foi, portanto, a que mostrou melhor classificação, embora a aplicação mais precoce da terapia com DMARD seja provavelmente mais importante que a escolha de um DMARD particular (van Jaarsveld et al, 2000).

A hidroxiquina substituiu com sucesso a ciclosporina (CSA), mantendo o benefício e revertendo os efeitos colaterais induzidos pela CSA em 12 de 15 pacientes até por 16 semanas. Inicialmente, 34 pacientes com artrite reumatoide que eram apenas parcialmente responsivos ao metotrexato e prednisona concordaram com a adição de CSA ao tratamento por 24 semanas, com continuidade sem interrupção de hidroxiquina 400 miligramas (mg) ao dia, durante 16 semanas. Quatro pacientes saíram durante o uso de CSA devido a efeitos colaterais; 3 se recusaram a continuar o tratamento ininterrupto, resultado em 27 pacientes avaliáveis, sendo que 15 desses satisfizeram os critérios do Colégio Americano de Reumatologia para melhora de pelo menos 20% ao final da fase CSA. Três apresentaram recaída durante o uso de hidroxiquina, e dois novos respondedores. Pa hidroxiquina foram identificados os parâmetros clínicos e hematológicos na população tenderam a aumentar a partir dos valores atingidos ao final do tratamento com CSA, mas não de maneira significativa. Hipertricose e hipertensão que surgiram durante o uso de CSA se resolveram completamente. Este pequeno estudo piloto não tinha grupo controle. Dados confirmatórios adicionais são necessários (Kim et al. 2001).

TERAPIA COMBINADA

Combinações de doses baixas incluindo ciclofosfamida e hidroxiquina parecem ser muito eficazes, mas tóxicas. Tem-se relatado que a combinação de hidroxiquina, metotrexato e azatioprina é muito eficiente. A terapia combinada de aurotiomato sódico e hidroxiquina mostrou benefício marginal em relação ao aurotiomato sódico isoladamente. A maioria desses relatos fora de natureza preliminar ou envolveram números pequenos de pacientes (Scott et al. 1989; Paulus, 1988). A combinação de hidroxiquina, sulfasalazina, e metotrexato foi mais eficaz que metotrexato isoladamente ou hidroxiquina e sulfasalazina (O'Dell et al, 1996).

Metotrexato em combinação com sulfasalazina e hidroxiquina é mais eficaz que uma ou outra terapia isolada para o tratamento da artrite reumatoide. Em um estudo de dois anos, os pacientes (n=102) foram randomizados para tratamento com metotrexato isoladamente (7,5 a 17,5 mg por semana), a combinação de sulfasalazina (500 mg duas vezes por dia) e hidroxiquina (200 mg duas vezes ao dia), ou todos os três fármacos. O benefício foi determinado em dois anos de tratamento no qual os sintomas da artrite melhoram em 50% sem evidência de toxicidade da droga. Setenta e sete por cento dos pacientes tratados com a combinação dos três fármacos receberam benefício quando comparado a 33% dos pacientes tratados com metotrexato e 40% dos pacientes tratados com os dois fármacos, sulfasalazina e hidroxiquina. Apesar dos efeitos colaterais serem comuns, a toxicidade não foi maior com a combinação dos três fármacos que com metotrexato isoladamente (O'Dell et al, 1996).

A terapia combinada com aurotiomato sódico (50 mg IM, por 20 semanas, seguido por 50 mg IM a cada 2 semanas) e hidroxiquina (200 mg, duas vezes ao dia, durante 6 meses, seguido por uma redução na dose para 200 mg uma vez ao dia, com base na resposta clínica) se mostrou superior ao aurotiomato sódico isoladamente para o tratamento da artrite reumatoide durante um estudo randomizado, de 1 ano, envolvendo 101 pacientes. No entanto, o benefício em favor da combinação atingiu significância apenas para a proteína C reativa. O índice geral de atividade da doença foi significativamente melhor com a combinação aos 2 e 12 meses. A toxicidade foi maior durante a terapia combinada, resultando na saída do estudo de 18 pacientes quando comparado a 10 que receberam tratamento ouro isoladamente. Erupção cutânea foi responsável pela maioria dos abandonos no grupo da combinação (10 pacientes); no grupo aurotiomato sódico, 4 pacientes saíram devido a erupção cutâneas (Scott et al, 1989).

A terapia combinada com ciclofosfamida (média 30 mg ao dia), azatioprina (média, 74 mg ao dia), e sulfato de hidroxiquina (média, 210 mg/dia) foi relatada como eficaz na supressão da doença em 30 dos 31 pacientes com artrite reumatoide refratários à terapia convencional. Foi observada supressão da doença entre 3 a 24 meses após o início da terapia. Após 43 meses de tratamento foi observada remissão completa em 16 pacientes, com supressão parcial ou quase supressão em 14; falta de resposta foi observada em 1 paciente. Houve ocorrência de malignidade em 4 pacientes durante a terapia combinada, resultando em 3 óbitos; no entanto, não ficou claro se a combinação produziu esta complicação. A terapia combinada com esses agentes pode ser considerada para o tratamento da artrite reumatoide grave; porém, o lugar da terapia combinada com agentes de remissão permanece incerto na falta de estudos controlados. Os autores sugerem que a ciclofosfamida deve ser substituída por um agente não alquilante devido ao potencial de produzir câncer (Csuka et al, 1986). Em regime semelhante em 17 pacientes com artrite reumatoide intratável que consistiu de hidroxiquina diariamente na dose de 200 a 400 mg, ciclofosfamida 25 mg, e azatioprina 25 mg no qual o tratamento continuou por uma média de 27 meses, foi relatada remissão completa em 5 pacientes, atividade em uma única articulação em apenas 2, supressão parcial da doença em 7, e ausência de resposta em outros 3 (McCarty & Carrera, 1982).

A terapia agressiva com a terapia DMARD tripla por 3 anos em pacientes com diagnóstico recente impediu a destruição articular em 10 e 12 pacientes que completaram o estudo. O tratamento foi iniciado com hidroxiquina 400 mg/dia, aurotiomato sódico 50 mg semelhante e metotrexato 7,5 mg, por via oral, semanalmente. As doses orais foram reduzidas à metade no segundo e terceiro anos, enquanto a injeção de ouro foi prolongada para 4 semanas. A melhora clínica e hematológica foi observada a partir do terceiro mês, atingido significância estatística ao final do primeiro ano para medida como VHS, proteína C reativa e fator reumatoide; rigidez matinal, escores de sensibilidade ou inchaço articular, bem como redução das doses orais de prednisona. Todas as melhoras foram mantidas, com exceção do fator reumatoide, que retornou aos valores basais. Oito pacientes permaneceram livres de

alterações erosivas na articulação ao longo de todo estudo; dois pacientes com uma ou duas alterações erosivas na basal não apresentaram progressão subsequente. Um paciente desenvolveu alterações iniciais durante o tratamento, e 1 paciente desenvolveu uma segunda lesão durante o tratamento. Sete pacientes saíram do estudo em decorrência de reações adversas características da injeção de ouro (disfunção renal; erupção cutânea; estomatite) ou hidroxycloquina (erupção cutânea). Os efeitos adversos não foram considerados aditivos entre as três DMARDs (Biasi et al, 1997).

Referência bibliográfica

1. Anon: The Canadian Hydroxychloroquine Study Group: a randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 1991; 324:150-154
2. Biasi D, Caramaschi P, Carletto A, et al: Safety of combination therapy with hydroxychloroquine, gold sodiumthiomalate and methotrexate in early rheumatoid arthritis. *Rev Rhum* 1997; 64:521-522.
3. Clark P, Casas E, Tugwell P, et al: Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. *Ann InternMed* 1993; 119:1067-1071.
4. Clark SK: Cutaneous lupus erythematosus. *Postgrad Med* 1986; 79:195-203
5. Csuka ME, Carrera GF, & McCarty DJ: Treatment of intractable rheumatoid arthritis with combined cyclophosphamide, azathioprine, and hydroxychloroquine: a follow-up study. *JAMA* 1986; 255:2315-2319
6. Kim W-U, Seo Y-I, Park S-H, et al: Treatment with cyclosporin switching to hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:514-517
7. Logan WS: Antimalarials.. *Prog in Derm* 1980; 14(1): 1-6
8. McCarty DJ & Carrera GF: Interactable rheumatoid arthritis. *JAMA* 1982;248:1718-1723
9. Murphy GM, hawk JLM & Magnus IA: Hydroxychloroquine in polymorphic light eruptin: a controlled trial with drug and visual sensitivity monitoring. *Br J Dermatol* 1987; 116:379-386
10. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334:1287-1291.
11. Paulus HE: Antimalarial agents compared with or in combination with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med* 1988; 85:45-52.
12. Pavelka K Jr, Pavelak Sen K, Peliskova Z, et al: Hydroxychloroquine sulphate in the treatment of rheumatoid arthritis: a double blind comparison of two dose regimens. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:542-546.
13. Scott DL, Dawes PT, Tunn E, et al: Combination therapy with gold and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1989; 28:128-133.
14. van Jaarsveld CHM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, et al: Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:468-477
15. Werth V & Franks A Jr: Treatment of discoid skin lesions with azathioprine. *Arch Dermatol* 1986; 122:746-747.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

REQUINOL[®] é o sulfato de hidroxycloquina, um sal cristalino incolor, solúvel em água até um mínimo de 20%, conhecido quimicamente como 2-[4-[(7-cloro-4-quinolil)amino] pentil]etilamino]etanol sulfato (1:1). REQUINOL[®] é uma 4-aminoquinolina antimalárica com ação esquizotóxica e algum efeito gametocida, sendo também considerado um antirreumático de ação lenta.

REQUINOL[®] possui diversas ações farmacológicas que pode estar envolvidas em seu efeito terapêutico, tais como interação com grupos sulfidril, interferência com a atividade enzimática (incluindo fosfolipase, NADH-citocromo C redutase, colinesterase, proteases e hidrolases), ligação ao DNA, estabilização das membranas lisossômicas, inibição da formação de prostaglandinas, quimiotaxia das células polimorfonucleares e fagocitose, possível interferência com a produção de interleucina 1 dos monócitos, e inibição da liberação de superoxidase dos neutrófilos. Sua capacidade de concentração nas vesículas ácidas intracelulares e o consequente aumento do pH dessas vesículas poderiam explicar tanto o efeito antimalárico como a ação antirreumática.

Propriedades Farmacocinéticas

A hidroxicloroquina é rapidamente absorvida após administração oral, com uma biodisponibilidade média de 74%. Distribui-se amplamente pelo organismo, sendo acumulada nas hemácias e em alguns órgãos como os olhos, rins, fígado e pulmões, onde pode se armazenar por tempo prolongado. A hidroxicloroquina é convertida parcialmente em metabólitos ativos no fígado e é eliminada, sobretudo, por via renal, mas também na bile. A excreção é lenta, sendo a meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 50 dias (sangue total) ou 32 dias (plasma). A hidroxicloroquina atravessa a barreira placentária e possivelmente passa ao leite materno, como a cloroquina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

REUQUINOL[®] é contraindicado em pacientes com maculopatias (retinopatias) pré-existentes e pacientes com hipersensibilidade aos derivados da 4-aminoquinolona.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Advertências**

Antes de iniciar o tratamento prolongado com REUQUINOL[®], os pacientes devem realizar um exame oftalmológico cuidadoso nos dois olhos incluindo oftalmoscopia para o teste de acuidade visual, verificação do campo visual, visão para cores e fundoscopia. Então, o exame deve ser repetido de 6 em 6 meses.

A toxicidade na retina é amplamente relacionada à dose. Assim, o risco de danos na retina é pequeno com a dose diária de até 6,5 mg/Kg de peso. Exceder a dose diária recomendada aumenta severamente o risco de ocorrência de toxicidade na retina.

O exame oftalmológico deve ser mais frequente e adaptado a cada paciente, nas seguintes situações:

- a) dose diária superior a 6,5 mg/kg de peso (magro). O peso corporal absoluto tomado como parâmetro de dosagem, pode resultar em uma superdosagem no obeso.
- b) insuficiência renal;
- c) dose cumulativa maior que 200 g;
- d) idosos;
- e) comprometimento da acuidade visual.

Se ocorrer qualquer distúrbio visual (acuidade visual, visão para cores), o medicamento deve ser imediatamente descontinuado e o paciente cuidadosamente observado quanto à possível progressão do distúrbio visual. Alterações retinianas (e distúrbios visuais) podem progredir mesmo após o término da terapia (vide "Reações Adversas").

Foi demonstrado que a hidroxicloroquina causa hipoglicemia severa incluindo perda de consciência que pode ser um risco para a vida em pacientes tratados com e sem medicação antidiabética (vide "Interações Medicamentosas" e "Reações adversas"). Pacientes tratados com hidroxicloroquina devem ser alertados sobre o risco de hipoglicemia e dos sinais e sintomas clínicos associados. Pacientes que apresentarem sintomas sugestivos de hipoglicemia durante o tratamento com hidroxicloroquina devem ter seus níveis de glicose no sangue avaliados e o tratamento revisado, se necessário.

Foram reportados casos raros de comportamento suicida em pacientes tratados com hidroxicloroquina.

Podem ocorrer distúrbios extrapiramidais com REUQUINOL[®] (vide "Reações Adversas")

Precauções

Casos de cardiomiopatia, resultando em insuficiência cardíaca, em alguns casos com desfecho fatal, têm sido relatados em pacientes tratados com REUQUINOL® (vide “Reações Adversas e Superdosagem”). A monitorização clínica de sinais e sintomas de cardiomiopatia é aconselhada e REUQUINOL® deve ser descontinuado aos primeiros sinais. Toxicidade crônica deve ser considerada quando distúrbios de condução (bloqueio de ramo/bloqueio átrio-ventricular) e/ou hipertrofia biventricular são diagnosticados (vide “Reações Adversas”).

Recomenda-se cautela a pacientes com problemas gastrintestinais, neurológicos ou hematológicos, e àqueles com hipersensibilidade à quinina, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, porfiria ou psoríase.

Embora o risco de depressão da medula óssea seja pequeno, aconselha-se hemograma periódico e suspensão do tratamento caso surjam alterações hematológicas. Crianças pequenas são particularmente sensíveis aos efeitos tóxicos das 4-aminoquinolinas e, portanto, os pacientes devem ser alertados para conservar Reuquinol® fora do alcance das crianças.

Todos os pacientes submetidos à terapia longo prazo com hidroxicloroquina devem realizar exame periódico da função dos músculos esqueléticos e reflexos tendinosos. Caso seja observada fraqueza, o medicamento deverá ser suspenso.

Gravidez e lactação:

A hidroxicloroquina atravessa a barreira placentária. Os dados são limitados com relação ao uso hidroxicloroquina durante a gravidez. Deve-se observar que as doses terapêuticas de 4-aminoquinolinas foram associadas a alterações no sistema nervoso central tais como ototoxicidade (auditiva e toxicidade vestibular, surdez congênita), hemorragia e pigmentação anormal da retina. O uso da hidroxicloroquina é desaconselhado durante a gravidez, exceto quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais superarem os riscos.

A hidroxicloroquina é excretada em pequena quantidade através do leite materno. Por isso, a administração de hidroxicloroquina a lactantes requer cautela, pois crianças pequenas são extremamente sensíveis aos efeitos tóxicos das 4-aminoquinolinas.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Populações especiais

Recomenda-se cautela em pacientes com disfunções hepáticas ou renais ou que estejam tomando medicamentos capazes de afetar esses órgãos: pode ser necessária redução da dose da hidroxicloroquina.

Pacientes idosos

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes deverão ser alertados quanto a dirigir veículos e operar máquinas, pois a hidroxicloroquina pode alterar a acomodação visual e provocar visão turva. Caso essa condição não seja auto-limitante, pode haver necessidade de reduzir a dose temporariamente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Reuquinol® pode aumentar os níveis de digoxina no plasma. Por isso, os níveis de digoxina sérica devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes em uso concomitantes destas substâncias.

Como hidroxicloroquina pode aumentar os efeitos do tratamento hipoglicêmico, pode ser necessária uma diminuição nas doses de insulina ou drogas antidiabéticas.

Halofantrina prolonga o intervalo QT e não deve ser administrada com outros fármacos que têm o potencial para induzir arritmias cardíacas, incluindo hidroxicloroquina. Além disso, pode haver um aumento do risco de indução de arritmias ventriculares se hidroxicloroquina é utilizada concomitantemente com outras drogas arritmogênicas, tais como amiodaroma e moxifloxacina. Um aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina foi reportado quando a ciclosporina e hidroxicloroquina foram coadministradas.

A hidroxicloroquina pode diminuir limiar convulsivo. A coadministração de hidroxicloroquina com outros antimaláricos conhecidos por baixarem o limiar conclusivo (por exemplo, mefloquina) pode aumentar o risco de convulsões.

Além disso, a atividade de drogas antiepilépticas pode ser prejudicada se coadministradas com hidroxicloroquina.

Em um estudo de interação de dose única, foi reportado que a cloroquina reduz a biodisponibilidade do praziquantel. É desconhecido se existe um efeito semelhante quando hidroxicloroquina e praziquantel são coadministrados. Por extrapolação, devido às semelhanças de estruturas e parâmetros farmacocinéticos entre hidroxicloroquina e cloroquina, um efeito similar pode ser esperado para hidroxicloroquina.

Existe o risco teórico de inibição da atividade intracelular da α -galactosidase quando hidroxicloroquina é coadministrada com agalsidase.

REUQUINOL[®] pode também estar sujeito às várias das interações descritas para a cloroquina, muito embora relatos específicos não tenham sido divulgados. Estão incluídos:

- potencialização da sua ação bloqueadora direta na junção neuromuscular pelos antibióticos aminoglicosídeos;
- inibição do seu metabolismo pela cimetidina, que pode aumentar a concentração plasmática da substância;
- antagonismo do efeito da neostigmina e piridostigmina;
- redução da resposta humoral (mediada por anticorpos) à imunização primária com a vacina humana diploide antirrábica intradérmica;
- tal como para cloroquina, os antiácidos podem reduzir a absorção do REUQUINOL[®], sendo aconselhável observar um intervalo de 4 horas entre a administração do REUQUINOL[®] e de antiácidos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

REUQUINOL[®] 400 mg deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegidos da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data da fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas

Comprimidos revestidos brancos, oblongos, biconvexos e com vinco em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

REUQUINOL[®] deve ser tomado durante uma refeição, ou com um copo de leite.

Doenças reumáticas

A ação do REUQUINOL[®] é cumulativa e exigirá várias semanas para exercer seus efeitos terapêuticos benéficos, enquanto que efeitos colaterais de baixa gravidade podem ocorrer relativamente cedo. Alguns meses de terapia podem ser necessários antes que os

efeitos máximos possam ser obtidos. Caso uma melhora objetiva (redução do edema da articulação, aumento da mobilidade) não ocorra em 6 meses, REUQUINOL® deverá ser descontinuado.

- **Lúpus eritematoso sistêmico e discoide**

Dose inicial para adultos: 400 a 800 mg diários

Dose de manutenção: 200 a 400 mg diários

- **Artrite reumatoide**

Dose inicial para adultos: 400 a 600 mg diários

Dose de manutenção: 200 a 400 mg diários

- **Artrite crônica juvenil**

A posologia não deve exceder 6,5 mg/Kg de peso/dia, até uma dose máxima diária de 400 mg.

- **Doenças fotossensíveis**

O tratamento com REUQUINOL® deve ser de 400 mg/dia no momento inicial e depois reduzido para 200 mg/dia. Se possível, o tratamento deve ser iniciado alguns dias antes à exposição solar.

- **Malária:**

Tratamento supressivo

Uso adulto: 1 comprimido de 400 mg de REUQUINOL® em intervalos semanais.

Uso em crianças: a dose supressiva é de 6,5 mg/Kg de peso semanalmente. Não deverá ser ultrapassada a dose para adultos, a despeito do peso.

Caso as circunstâncias permitam, o tratamento supressivo deverá ser iniciado 2 semanas antes da exposição. Entretanto, se isso não for possível, uma dose dupla inicial de 800 mg para adultos ou de 12,9 mg/kg para crianças pode ser recomendada, dividida em duas tomadas em 6 horas de intervalo. A terapêutica supressiva deverá ser continuada por 8 semanas após deixar à área endêmica.

Tratamento da crise aguda

Uso adulto: dose inicial de 800 mg seguida de 400 mg após 6 a 8 horas e 400 mg diários em 2 dias consecutivos (total de 2 g de sulfato de hidroxicloroquina). Um método alternativo, empregando uma única dose de 800 mg (620 mg base) provou ser também eficaz. A dose para adultos também pode ser calculada na base do peso corporal. Esse método é preferível para uso em pediatria.

Uso em crianças: administrar dose total de 32 mg/kg (não superior a 2 g) dividida em 3 dias, como se segue: primeira dose 12,9 mg/kg (não exceder 800 mg); segunda dose 6,5 mg/kg (não exceder 400 mg) seis horas após primeira dose; terceira dose 6,5 mg/Kg 18 horas após a segunda dose; quarta dose 6,5 mg/kg 24 horas após a terceira dose.

Não há estudos dos efeitos de REUQUINOL® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$);

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$);

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$);

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$);

Reação muito rara ($< 1/10.000$);

Frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Distúrbios hematológicos e do sistema linfático

Desconhecida: depressão da medula óssea, anemia, anemia aplástica, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imune

Desconhecida: urticária, angioedema, broncoespasmo.

Distúrbios de metabolismo e nutrição

Comum: anorexia.

Desconhecida: hipoglicemia.

A hidroxicloroquina pode exacerbar o quadro de porfiria.

Distúrbios psiquiátricos

Comum: labilidade emocional.

Incomum: nervosismo.

Desconhecida: psicose, comportamento suicida.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaleia.

Incomum: tontura.

Desconhecida: convulsões têm sido reportadas com esta classe de medicamentos.

Distúrbios extrapiramidais, como distonia, discinesia, tremor (vide "Advertências e Precauções")

Distúrbios oculares

Comum: visão borrada devido distúrbios de acomodação que é dose dependente e reversível.

Incomum: retinopatia, com alterações na pigmentação e do campo visual. Na sua forma precoce, elas parecem ser reversíveis com a descontinuação do REUQUINOL[®]. Caso o tratamento não seja suspenso a tempo existe risco de progressão da retinopatia, mesmo após a suspensão do mesmo. Pacientes com alterações retinianas podem ser inicialmente assintomáticos, ou podem apresentar escotomas visuais paracentral e pericentral do tipo anular, escotomas temporais e visão anormal das cores.

Foram relatadas alterações na córnea incluindo opacificação e edema. Tais alterações podem ser assintomáticas, ou podem causar distúrbios tais como halos, visão borrada ou fotofobia. Estes sintomas podem ser transitórios ou são reversíveis com a suspensão do tratamento.

Desconhecidas: casos de maculopatia e degeneração macular foram reportados e podem ser irreversíveis.

Distúrbios de audição e labirinto

Incomum: vertigem, zumbido.

Desconhecida: perda de audição.

Distúrbios cardíacos

Desconhecida: cardiomiopatia que pode resultar em insuficiência cardíaca e em alguns casos com desfecho fatal (vide Advertências e Precauções e Superdosagem). Toxicidade crônica deve ser considerada quando ocorrerem distúrbios de condução (bloqueio de ramo/bloqueio átrio - ventricular) bem como hipertrofia biventricular. A suspensão do tratamento leva à recuperação.

Distúrbios gastrointestinais

Muito comum: dor abdominal, náusea.

Comum: diarreia, vômito.

Esses sintomas geralmente regredem imediatamente com a redução da dose ou suspensão do tratamento.

Distúrbios hepatobiliares

Incomum: alterações da função hepática.

Desconhecida: insuficiência hepática fulminante.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo

Comum: erupção cutânea, prurido.

Incomum: alterações pigmentares na pele e nas membranas mucosas, descoloração do cabelo, alopecia.

Estes sintomas geralmente regredem rapidamente com a suspensão do tratamento.

Desconhecida: erupção bolhosas, incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens – Johnson e necrólise epidérmica tóxica, rash medicamentoso com eosinofilia e sintomas sistêmicos, fotossensibilidade, dermatite esfoliativa, pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA).

PEGA deve ser diferenciada de psoríase, embora a hidroxicloiquina possa precipitar crises de psoríase. Pode estar associada com febre e hiperleucocitose. A evolução do quadro é geralmente favorável após a suspensão do tratamento.

Distúrbios musculoesqueléticos e tecidos conectivos

Incomum: distúrbios motores sensoriais.

Desconhecidas: miopatia dos músculos esqueléticos ou neuromiopia levando à fraqueza progressiva e atrofia dos músculos proximais.

A miopatia pode ser reversível com a suspensão do tratamento, mas a recuperação pode durar alguns meses. Diminuição dos reflexos tendinosos e anormalidade na condução nervosa.

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

10. SUPEROSE

Sinais e sintomas

Uma superdosagem com as 4-aminoquinolinas é particularmente perigosa em crianças uma vez que 1 a 2 g provaram ser fatais.

Os sintomas de superdosagem podem incluir cefaleia, distúrbios da visão, colapso cardiovascular, convulsões, hipocalcemia, alterações do ritmo e condução, incluindo prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular, seguidas de súbita e potencialmente fatal parada cardíaca e respiratória. É necessária intervenção médica imediata uma vez que estes efeitos podem aparecer rapidamente após a ingestão da superdose.

Tratamento

O estômago deverá ser imediatamente esvaziado, por vômito provocado ou por lavagem gástrica. Carvão ativado numa dose de pelo menos 5 vezes a da superdose pode inibir uma posterior absorção, se introduzido no estômago por sonda após a lavagem gástrica e dentro de 30 minutos após a ingestão da superdose.

Alguns estudos referem efeito benéfico do diazepam parenteral em casos de superdosagem. O diazepam pode reverter a cardiotoxicidade da cloroquina.

Se necessário, deverão ser instituídos suporte respiratório e medidas de tratamento do choque.

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

DIZERES LEGAIS

006126
eg

Reg. MS nº 1.0118.0162

Farmacêutico Responsável: Alexandre Tachibana Pinheiro - CRF SP nº 44.081

Registrado e Fabricado por: Apsen Farmacêutica S/A

Rua La Paz, nº 37/67

São Paulo - SP - CEP: 04755-020

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 16 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

www.apsen.com.br

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reuquinol_com_rev_VPS_v01



[Handwritten signatures]



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do cliente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentação relacionada
-	-	Notificação de alteração de texto de bula RDC nº 60/12			Notificação de alteração de texto de bula RDC nº 60/12		2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	- 400 mg > comp. rev
1/2014	0313416/14-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC nº 60/12	24/04/2014	0313416/14-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC nº 60/12	24/04/2014	5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas TODOS OS ITENS DA BULA (adequação à Bula Padrão +	VPS VP / VPS	- 400 mg > comp. rev.

006127

[Handwritten signatures]



[Handwritten signature]

						alteração de Resp. Técnico)		
--	--	--	--	--	--	-----------------------------	--	--

mar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação de bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antiornamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e de cluídos na tabela da próxima alteração de bula.

mar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

mar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

mar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.

CONFIDENCIAL

006129
89

2

3

4

006130
eg

vitern 504

MERCK

levotiroxina sódica

Merck S/A

Comprimidos
25, 50, 75, 88, 100, 112,
125, 150, 175 e 200 mcg

h, R.e

levotiroxina sódica

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

MERCK

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 25 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 50 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 75 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 88 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 100 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 112 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 125 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 150 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 175 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos.
Comprimidos 200 mcg - Embalagem contendo 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Levotiroxina sódica 25 mcg: cada comprimido contém 25 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 50 mcg: cada comprimido contém 50 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 75 mcg: cada comprimido contém 75 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 88 mcg: cada comprimido contém 88 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 100 mcg: cada comprimido contém 100 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 112 mcg: cada comprimido contém 112 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 125 mcg: cada comprimido contém 125 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 150 mcg: cada comprimido contém 150 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 175 mcg: cada comprimido contém 175 mcg de levotiroxina sódica.
Levotiroxina sódica 200 mcg: cada comprimido contém 200 mcg de levotiroxina sódica.

Excipientes: amido de milho, croscamelose sódica, estearato de magnésio, gelatina, lactose monoidratada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado à:

- Terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo de qualquer etiologia (exceto no hipotireoidismo transitório, durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda). Nesta categoria incluem-se: cretinismo, mixedema e hipotireoidismo comum em pacientes de qualquer idade (crianças, adultos e idosos) ou fase (por exemplo, gravidez); hipotireoidismo primário resultante de déficit funcional; atrofia primária da tireoide; ablação total ou parcial da glândula tireoide, com ou sem bócio; hipotireoidismo secundário (hipofisário) ou terciário (hipotalâmico).
- Supressão do TSH hipofisário no tratamento ou prevenção dos vários tipos de bócios eutireoidianos, inclusive nódulos tireoidianos, tireoidite linfocítica subaguda ou crônica (tireoidite de Hashimoto) e carcinomas foliculares e papilares, tireotropino-dependentes da tireoide.
- Ao diagnóstico nos testes de supressão, auxiliando no diagnóstico da suspeita de hipertireoidismo leve ou de glândula tireoide autônoma.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

– Hipotireoidismo

Pediátrico

A terapia de reposição com T4 (levotiroxina) é a escolha mais adequada para a maioria dos pacientes com hipotireoidismo.

Um estudo de coorte retrospectivo ($n = 69$) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipotireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de T4 livre sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente (Mathai et al, 2009).

Adulto

A levotiroxina é indicada para reposição ou suplementação em pacientes com hipotireoidismo, incluindo hipotireoidismo congênito, mixedema e hipotireoidismo primário resultante de deficiência funcional, atrofia primária, ausência da glândula tireoide (total ou parcial) ou de efeitos de radiação ou cirurgia com ou sem a presença de bócio; ou com hipotireoidismo secundário (pituitário) e hipotireoidismo terciário (hipotalâmico). Hipotireoidismo medicamentoso, como o subsequente de terapia com iodeto de potássio (SSKI) ou de terapia com carbonato de lítio, tem respondido adequadamente à descontinuação do agente causador e instituição da terapia com levotiroxina. A levotiroxina é eficaz na substituição da tireoide devido ao seu padrão de pureza, meia-vida longa, pool corpóreo grande, e simulação próxima dos níveis hormonais fisiológicos (Refetoff, 1975b; Stock et al., 1974; Surks et al., 1973b).

A administração diária de levotiroxina 0,05 mg foi eficaz na melhora dos sintomas do hipotireoidismo subclínico em um estudo controlado. O hipotireoidismo subclínico foi definido como níveis normais de tiroxina sérica e tiroxina livre, com níveis elevados de tireotropina sérica. Em pacientes tratados com tiroxina, o intervalo sistólico médio não mudou. No entanto, os intervalos sistólicos se normalizaram em 5 pacientes com os valores basais mais anormais. Os sintomas melhoraram em 8 de 14 pacientes recebendo tiroxina, em comparação a 3 de 12 pacientes recebendo placebo (Cooper et al, 1984).

– Hipotireoidismo congênito

Pediátrico

Um estudo de coorte retrospectivo ($n = 69$) em pacientes pediátricos de até 2 anos de idade revelou que a administração inicial variável de levotiroxina, com base na etiologia para hipotireoidismo congênito, rapidamente normalizou os níveis de levotiroxina livre (T4) sem a produção de hipertireoidismo iatrogênico persistente. A levotiroxina suspensão 15 mcg/mL foi administrada a pacientes com atireose ($n = 17$) que receberam dose de 15 mcg/kg/dia, a pacientes com ectopia ($n = 35$) que receberam dose de 12 mcg/kg/dia, e a pacientes com disormonogênese ($n = 17$) que receberam dose de 10 mcg/kg/dia. Testes frequentes de função da tireoide foram conduzidos semanalmente por 4 semanas, em seguida em 6 semanas, e mensalmente até 24 meses de idade e, por conseguinte, a cada 3 meses. Foram feitos ajustes da dose de levotiroxina para manter o T4 livre dentro da metade superior dos valores normais. Após o controle da etiologia e do nível inicial de T4 livre, uma dose inicial mais alta foi significativamente associada ao aumento da média do nível de T4 livre nas semanas 1 e 2 ($p = 0,009$). Uma correlação entre os níveis de T4 livre e dose entre as etiologias não foi significativamente diferente inicialmente ($p = 0,6$). Após 2 anos, no entanto, a dose foi significativamente associada à etiologia ($p = 0,006$) com atireose requerendo doses iniciais maiores, as quais rapidamente foram diminuídas ao longo do tempo. Duas semanas após o início da terapia, uma maioria de pacientes apresentou normalização do TSH (menos ou igual a 8 milhões de unidades internacionais/litro): 26% ao final da primeira semana, 72% ao final da segunda semana, 92% na terceira semana, e 96% na quarta semana. O tempo de normalização

do TSH não foi correlacionado à etiologia. Nas primeiras 6 semanas de terapia, foram necessários 77 ajustes de dose, com a maioria sendo reduções ($n = 63$) e ocorrendo entre as 2 primeiras semanas; 49% dos pacientes precisaram de um, 24% precisaram de dois, e 6% precisaram de três ajustes de dose. O número de mudança de doses não estava correlacionado à etiologia. Dados de dois anos mostraram que, exceto por 2 pacientes nãoaderentes, todos apresentaram níveis normais de T4 livre. Em 65% dos pacientes, os níveis transitórios de TSH foram maiores de 8 milhões de unidades internacionais/litro (mUI/L) e 84% apresentaram níveis de TSH maiores de 5 mUI/L ocasionalmente durante os primeiros dois anos. Durante as primeiras 4 semanas de terapia, foi observado hipertireoidismo em 28% dos pacientes (disormonogênese em 12% e atireose em 35%). Em duas semanas, os níveis elevados de T4 voltaram ao normal em todos os pacientes, e em uma semana em 58% dos pacientes (Mathai et al, 2008).

– Supressão do TSH hipofisário

Indicado para tratamento ou prevenção de bóciós eutireoides, nódulos da tireoide subagudos ou tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto), bócio multinodular, adjuvante à cirurgia e radioiodoterapia no tratamento de câncer de tireoide bem diferenciado tireotropina-dependente.

Existe evidência conflitante no uso de levotiroxina no tratamento de nódulos únicos da tireoide.

Adulto

A supressão da tireoide com levotiroxina (L-tiroxina) e imagem com pertecnetato de tecnécio 99-m (99mTc) foi eficaz para o reconhecimento do tecido tireoidiano autônomo, apresentando vantagens de conveniência para o paciente e uma imagem melhor em comparação ao primeiro teste de supressão de tri-iodotironina (T3) usando 1311-iodeto para a imagem. Em sujeitos de pesquisa controlados ($n = 15$), a captação de pertecnetato 99mTc (10 mCi) foi reduzida para uma média de 76% após 10 dias da administração de L-tiroxina 2 mcg/kg/dia. Entre 20 sujeitos de pesquisa com doença tireoidiana, aqueles com tecido tireoidiano autônomo (pacientes com doença de Graves, bócio difuso tóxico não autoimune, ou nódulos autônomos funcionais) não mostraram redução significativa na captação. Efeitos colaterais não foram relatados pelos pacientes. Pacientes recebendo medicamentos antitireoide não precisaram descontinuar-los para esse teste. A meia-vida física curta de 99mTc (6 horas) e a curta permanência de 99mTc na glândula tireoide fornecem uma dose baixa de radiação para a tireoide e permite estudos em curtos intervalos de tempo (Ramos et al., 2000).

Em um estudo randomizado, cruzado, e controlado por placebo, a levotiroxina diminuiu significativamente o volume de nódulos de tireoide. Foram randomizados em 4 braços de tratamento 49 pacientes com um único nódulo palpável. O grupo 1 recebeu placebo por 1 ano, trocando em seguida para tratamento de um ano com levotiroxina para supressão de grau elevado de hormônio estimulante da tireoide (TSH). O TSH foi suprimido para menos ou igual a 0,1 miliunidades por mililitro (mL), com doses médias de 3,2 mcg/kg/dia de levotiroxina. O grupo 2 inicialmente recebeu levotiroxina para supressão de nível elevado de TSH e foi cruzado com placebo no segundo ano. O grupo 3 iniciou o estudo recebendo placebo e alterou para levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH, e o grupo 4 iniciou com levotiroxina para supressão de nível baixo de TSH e alterou para placebo. Grupos de supressão de nível baixo de TSH foram suprimidos com 0,4 a 0,6 miliunidades/mL com doses médias de 1,4 mcg/kg/dia de levotiroxina. Nove pacientes foram excluídos da análise de dados devido a não-aderência ou inadequação à supressão do TSH. No grupo 1 ($n = 9$) e grupo 2 ($n = 11$), 12 meses de supressão de nível alto com levotiroxina resultaram em uma diminuição significativa do volume de nódulo, de 1,79 mL (p abaixo de 0,01) e 1,67 (p abaixo de 0,001) respectivamente. Nos grupos 3 ($n = 10$) e 4 ($n = 10$), 12 meses de supressão de nível baixo com levotiroxina resultaram em uma diminuição do volume de nódulo de 1,39 mL (p abaixo de 0,05) e de 1,37 (p abaixo de

0,01). No seguimento do tratamento com levotiroxina, foi observada uma redução de mais de 50% do nódulo em 37,5% dos pacientes com supressão de nível alto de TSH e em 41,6% dos pacientes com supressão de nível baixo de TSH. As diferenças entre os grupos não foram significativas ($p = NS$). A levotiroxina foi bem tolerada. No entanto, 4 pacientes dos grupos de supressão de nível alto de TSH desenvolveram sintomas e sinais de hipertireoidismo durante a metade do tratamento de estudo. Os autores recomendam o uso de dose baixa de levotiroxina para diminuir a possibilidade de desenvolvimento de toxicidade da levotiroxina (Koc et al, 2002).

A levotiroxina reduziu o volume dos nódulos únicos da tireoide em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os pacientes foram seguidos por 18 meses e receberam prescrição de levotiroxina para manter os níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) abaixo de 0,3 mUI/litro ($n = 64$) ou placebo ($n = 59$). Ao final de 18 meses, o volume do nódulo diminuiu uma média de 0,36 mililitros (mL) \pm 1,71 mL no grupo, enquanto o grupo de placebo mostrou um aumento médio de 0,62 mL \pm 3,67 mL ($p = 0,01$). Pacientes que apresentaram uma diminuição de mais de 50% do volume do nódulo, foram classificados como "responsivos". Dezesete dos 64 pacientes no braço de tratamento e 10 dos 59 pacientes recebendo placebo foram considerados "responsivos" ($p = 0,04$) (Wémeau et al, 2002).

A levotiroxina isolada ou em combinação com iodato foi tão eficaz quanto iodato isolado para o tratamento de bócio endêmico. Em um modo randomizado, 166 pacientes receberam levotiroxina 150 mcg/dia e iodo 400 mcg/dia, ou uma combinação de levotiroxina 75 mcg/dia e iodo 200 mcg/dia, por 8 meses. Uma diminuição comparável e significativa no tamanho do bócio aconteceu em todos os grupos (Hintze et al, 1989).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mathai S, et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jul;69(1):142-7.
- Refetoff S. Thyroid hormone therapy. *Med Clin North Am*. 1975 Sep;59(5):1147-62.
- Stock JM, et al. Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism. A re-evaluation. *N Engl J Med*. 1974 Mar 7;290(10):529-33.
- Surks MI, et al. A new radioimmunoassay for plasma L-triiodothyronine: measurements in thyroid disease and in patients maintained on hormonal replacement. *J Clin Invest*. 1972 Dec;51(12):3104-13.
- Cooper DS, et al. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1984 Jul;101(1):18-24.
- Ramos CD, et al. Thyroid suppression test with L-thyroxine and [99mTc] pertechnetate. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Apr;52(4):471-7.
- Koc M, et al. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Nov;57(5):621-8.
- Hintze G, et al. Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial. *Eur J Clin Invest*. 1989 Dec;19(6):527-34.
- Wémeau JL, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):4928-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os hormônios tireoidianos maiores são a levotiroxina (T4) e a tri-iodotironina (T3). As quantidades de levotiroxina liberadas na circulação por uma glândula tireoide funcionando são reguladas pela quantidade de tireotropina (TSH) secretada pela parte anterior da glândula hipófise. A síntese de TSH é por sua vez regulada tanto pelos níveis de levotiroxina e tri-

iodotironina circulantes como pelo hormônio de liberação da tireotropina (TRH), secretado pelo hipotálamo. O reconhecimento desse sistema complexo de resposta (feedback) é muito importante para o diagnóstico e o tratamento da disfunção tireoidiana.

A absorção da levotiroxina é variável, girando em torno de 50% a 80% das doses administradas. Esta variação de absorção é dependente de vários fatores, tais como: veículos utilizados em sua preparação, conteúdo intestinal, flora intestinal e fatores dietéticos.

Mais de 99% dos hormônios circulantes estão ligados às proteínas séricas, incluindo a globulina (TBg), pré-albumina (TBPA) e albumina (TBA), cuja capacidade e afinidade variam de acordo com os hormônios. A levotiroxina apresenta uma afinidade maior de ligação que a triiodotironina, tanto ao nível da circulação, como a nível celular, o que explica o seu maior tempo de ação. A meia-vida da levotiroxina (T4) no plasma normal é de 6 a 7 dias. Essa meia-vida diminui no hipertireoidismo e aumenta no hipotireoidismo. A deiodinação da levotiroxina ocorre em vários locais como o fígado, rins e outros tecidos. O hormônio conjugado sob a forma de glucuronatos ou sulfatos é encontrado na bile e intestino, onde se completa o ciclo entero-hepático. Diariamente, cerca de 70% de levotiroxina (T4) metabolizada é deiodinada.

O principal efeito dos hormônios tireoidianos exógenos é o aumento do índice metabólico dos tecidos. Os hormônios tireoidianos também estão relacionados com o crescimento e diferenciação dos tecidos. Nos jovens em estado de deficiência, existe um atraso de crescimento e uma imaturação esquelética, e em outros sistemas ocorre principalmente uma falha de ossificação das epífises e do desenvolvimento do sistema nervoso central.

Assim, a administração da levotiroxina produz:

- aumento do consumo tissular de oxigênio;
- aumento do metabolismo basal;
- aumento do ritmo cardíaco.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Levotiroxina está contraindicada em casos de: hipersensibilidade aos componentes da fórmula, infarto do miocárdio recente, tireotoxicose não tratada, insuficiência suprarrenal descompensada e hipertireoidismo não tratado.

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

A levotiroxina deve ser usada com extremo cuidado em pacientes com distúrbios cardiovasculares, incluindo angina pectoris, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e hipertensão; se necessário, devem ser utilizadas doses iniciais menores, aumentos pequenos de dose e intervalos maiores entre os aumentos de dose.

A terapia de reposição da tireoide pode precipitar uma crise suprarrenal aguda em pacientes com insuficiência suprarrenal ou insuficiência pituitária sem o adequado amparo de corticosteroides.

Em neonatos prematuros com peso baixo, o início da terapia com levotiroxina deve ser realizado com extrema cautela, pois pode ocorrer colapso circulatório devido a imaturidade da função suprarrenal (vide item "Reações adversas").

Efeitos sobre a densidade mineral óssea: o uso de levotiroxina pode estar associado a risco de perda óssea, com consequente desenvolvimento de osteoporose e de fraturas. Este risco foi

observado em alguns estudos em mulheres na pós menopausa, usando doses supressivas de TSH após carcinoma diferenciado de tireoide.

PRECAUÇÕES

A levotiroxina deve ser introduzida muito gradualmente em pacientes idosos e naqueles com hipotireoidismo de longa data a fim de evitar qualquer aumento repentino das necessidades metabólicas.

Hormônios da tireoide não devem ser usados para a redução de peso. Em pacientes eutireoideos, as dosagens normais não são eficazes para a perda de peso; dosagens maiores podem produzir manifestações graves ou até mesmo ameaçadoras, especialmente se administradas com outros cuidados específicos para redução de peso.

São necessários cuidados adicionais quando a levotiroxina é administrada a pacientes com diabetes mellitus ou com diabetes insipidus.

A posologia deve ser adaptada de acordo com os testes da função tireoidiana (TSH +/- L-T4). A monitoração dos pacientes deve ser realizada de acordo com sintomas clínicos, assim como com os testes da função da tireoide.

É necessário monitorar os pacientes recebendo administração concomitante de levotiroxina e medicamentos que podem afetar a função da tiroide (tais como amiodarona, inibidores da tirosina quinase, salicilatos e furosemida em altas doses) (vide item "Interações medicamentosas").

Durante a terapia com levotiroxina em mulheres pós-menopáusicas com risco aumentado de osteoporose, a dosagem de levotiroxina sódica deve ser ajustada para o nível eficaz mais baixo possível (vide item "Reações adversas").

Gravidez e lactação

Gravidez

A levotiroxina não atravessa prontamente a barreira placentária e seu uso na prática médica não mostrou efeitos adversos ao feto. **A manutenção dos níveis dos hormônios tireoidianos dentro da faixa normal é vital para as gestantes assegurarem a saúde materna e do feto.** Assim, o tratamento com a levotiroxina não precisa ser modificado durante a gravidez. Tanto os níveis de TSH quanto os do hormônio tireoidiano devem ser monitorados periodicamente e, se necessário, o tratamento deve ser ajustado.

Durante a gestação, a levotiroxina sódica é contraindicada como tratamento adjuvante do hipertireoidismo tratado com medicamentos antitireoide. A ingestão adicional de levotiroxina pode aumentar nas dosagens requeridas de medicamentos antitireoide. Os medicamentos antitireoide, diferentemente da levotiroxina, atravessam a barreira placentária nas dosagens eficazes, o que pode resultar em hipotireoidismo no feto. Assim, o hipertireoidismo durante a gravidez deve ser tratado com baixas dosagens de um único agente antitireoidiano.

Lactação

Uma mínima quantidade de levotiroxina é excretada pelo leite materno e a lactação não necessita ser descontinuada durante o tratamento.

Categoria de risco na gravidez: A. Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Não há indicação de que a levotiroxina possa prejudicar a habilidade de dirigir ou conduzir máquinas.

Outras precauções

Levotiroxina sódica contém lactose; portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**Medicamento-medicamento**

Efeitos da levotiroxina sobre outros medicamentos:

Aplicável para todas as vias de administração:

- **Anticoagulantes orais (por exemplo, dicumarol e varfarina): os hormônios tireoidianos aumentam os efeitos dos anticoagulantes orais.** Pacientes em terapia com anticoagulantes ainda requerem monitoração cuidadosa quando o tratamento com agentes tireoidianos inicia-se ou é alterado conforme a necessidade de ajuste da dosagem do anticoagulante oral (redução da dose).
- **Antidiabéticos orais e insulina:** o uso de levotiroxina pode levar a um aumento da glicemia, e em pacientes diabéticos, pode ser necessário ajuste de dose dos antidiabéticos orais ou da insulina. Esse efeito ocorre porque os hormônios tireoideanos ajudam a regular a sensibilidade hepática à insulina, que é importante para a inibição da gliconeogênese hepática.

Efeitos de outros medicamentos sobre a levotiroxina:

Aplicável ao uso concomitante de medicamentos para qualquer via de administração:

- Medicamentos indutores enzimáticos tais como rifampicina, carbamazepina ou fenitoína, barbitúricos aumentam o metabolismo tireoidiano resultando em redução das concentrações séricas plasmáticas dos hormônios tireoidianos. Assim, os pacientes em terapia de reposição dos hormônios da tireoide devem necessitar de aumento nas dosagens se essas drogas forem administradas concomitantemente.
- **A amiodarona inibe a conversão periférica da levotiroxina T4 para T3 resultando em redução da concentração sérica de T3 e aumento do nível de TSH sérico.**
- **Glicocorticoides, propiltiouracil e beta-simpatolíticos (especialmente propranolol) inibem a conversão periférica de levotiroxina (T4) para T3 e pode levar à redução da concentração sérica de T3.**
- **Inibidores da protease: houve relatos de perda de efeito terapêutico da levotiroxina quando usada concomitantemente com lopinavir/ritonavir.** Portanto, os sintomas clínicos, bem como testes de função da tireoide deverão ser cuidadosamente monitorados em pacientes em tratamento com levotiroxina e lopinavir/ritonavir concomitantemente.
- **Inibidores da tirosina quinase tais como imatinibe, sunitinibe ou sorafenibe podem reduzir a eficácia da levotiroxina.** Portanto, os sintomas clínicos assim como a função da tireoide devem ser cuidadosamente monitorados em pacientes recebendo levotiroxina e inibidores da tirosina quinase concomitantemente. Pode ser necessário ajustar a dose da levotiroxina.
- **Estrógenos, por exemplo contraceptivos orais aumentam a ligação da tiroxina, levando a erros de diagnósticos e tratamentos.**
- **Salicilatos:** doses maiores que 2g/dia podem inibir a ligação de T4 e de T3 à Globulina Ligadora de Tiroxina (TBG). O efeito inicial é um aumento nos níveis dos hormônios tireoidianos, seguido de um decréscimo dos seus níveis totais. Estudos descrevem que, quando em níveis terapêuticos, os salicilatos podem causar uma redução dos níveis de T4 total e de T4 livre na ordem de 20 – 30%.

- Furosemida: dose alta de furosemida (> 80 mg), por via intravenosa, associada a alterações na função renal e da concentração sérica de albumina pode alterar a ligação de T4 e T3 na TBG (globulina ligadora de tiroxina) e promover um aumento transitório de T4 livre e redução do T4 total. Esse efeito não é observado nas doses usuais utilizadas em pacientes hipertensos ou com insuficiência cardíaca.
- Clofibrato: estudos em modelos animais sugerem que o clofibrato pode atuar como um indutor enzimático microsomal alterando o metabolismo dos hormônios tireóideos pelo aumento da glicoronidação da tiroxina com consequente redução dos níveis de T4 e de T3 livre, através da modificação na expressão do RNAm das proteínas ligadoras da tiroxina (TBG).
- Antidiabéticos: **a levotiroxina pode reduzir o efeito hipoglicêmico dos agentes antidiabéticos orais, tais como metformina, glibepirida e glibenclamida, bem como da insulina. É recomendada a monitorização dos níveis de glicose no sangue, especialmente quando a terapia hormonal da tireoide for iniciada ou interrompida, e se necessário, a dosagem do antidiabético deve ser ajustada.**
- Meios de contraste iodados: alguns meios de contraste iodados (ácido iopanoico, ipodato de sódio e algumas preparações intravenosas contendo iodo) podem interferir temporariamente (aproximadamente durante 10 a 14 dias, tempo de excreção dos contrastes) na atividade das deiodinases com consequente interferência na função tireoideana. Neste período pode haver liberação de iodo em quantidade (14 a 175 mg de iodeto) capaz de reduzir a secreção dos hormônios tireoideanos e causar hipotireoidismo.

Medicamentos administrados por via oral que podem reduzir a absorção da levotiroxina (T4):

- **Resinas de troca iônica tais como colestiramina, sevelamer ou sulfato cálcico de poliestireno e sais de sódio: há redução da absorção da levotiroxina ingerida devido à ligação aos hormônios tireoidianos no trato gastrointestinal.** Assim, deve-se separar a administração de resinas de troca iônica da administração da levotiroxina tanto quanto possível.
- **Sequestrante de ácido biliar: colesevelam liga-se à levotiroxina e reduz a sua absorção no trato gastrointestinal.** Não foi observada interação quando a levotiroxina foi administrada por pelo menos 4 horas antes de colesevelam. Desta forma, **a levotiroxina deve ser administrada por no mínimo 4 horas antes de colesevelam.**
- **Medicamentos para o trato gastrointestinal tais como sucralfato, antiácidos e carbonato de cálcio):** ocorre redução da absorção de levotiroxina no trato gastrointestinal. Assim, deve-se separar a administração de medicamentos para o trato gastrointestinal da administração da levotiroxina tanto quanto possível.
- **Sais de ferro: o sulfato ferroso reduz a absorção da levotiroxina do trato gastrointestinal.** Assim, deve-se separar a administração de sais de ferro da administração da levotiroxina tanto quanto possível.

Medicamento-alimento

Soja: em recém-nascidos sob dieta com soja e tratados com levotiroxina para hipotireoidismo congênito, foi relatado um aumento no nível de TSH. Excepcionalmente, doses excessivas de levotiroxina podem ser necessárias para atingir níveis séricos normais de T4 e TSH. **Durante e após a dieta com soja, é necessário uma monitorização dos níveis de T4 e TSH no sangue, com possível ajuste de dose.**

Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. Assim recomenda-se a administração da levotiroxina com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Levotiroxina deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características do medicamento:

Os comprimidos de levotiroxina são redondos, quase brancos, planos em ambas as faces, com um sulco em ambas as faces, e com a inscrição correspondente à cada concentração (EM25; EM50; EM75; EM88; EM100; EM112; EM125; EM150; EM175; EM200) em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

As doses administradas de levotiroxina variam de acordo com o grau de hipotireoidismo, a idade do paciente e a tolerabilidade individual. A fim de se adaptar a posologia, é recomendável antes de iniciar o tratamento efetuar as dosagens radioimunológicas do (T3), (T4) e do TSH.

Os comprimidos devem ser administrados com líquido, por via oral.

Uso adulto

- **Hipotireoidismo:** levotiroxina deve ser administrada em doses baixas (50 mcg/dia) que serão aumentadas de acordo com as condições cardiovasculares do paciente.

Dose inicial: 50 mcg/dia, aumentando-se 25 mcg a cada 2 ou 3 semanas até que o efeito desejado seja alcançado. Em pacientes com hipotireoidismo de longa data, particularmente com suspeita de alterações cardiovasculares, a dose inicial deverá ser ainda mais baixa (25 mcg/dia).

Manutenção: recomenda-se 75 a 125 mcg diários sendo que alguns pacientes, com má absorção, podem necessitar de até 200 mcg/dia. A maioria dos pacientes não exige doses superiores a 150mcg/dia. A falta de resposta às doses de 200 mcg/dia sugere má absorção, não obediência ao tratamento ou erro diagnóstico.

- **Supressão do TSH (câncer de tireoide) / nódulos / bóciós eutireoidianos em adultos:** dose supressiva média de levotiroxina (T4): 2,6 mcg/kg/dia, durante 7 a 10 dias. Essa dose geralmente é suficiente para obter normalização dos níveis séricos de T3 e T4 e falta de resposta à ação do TSH. A levotiroxina sódica deve ser empregada com cautela em pacientes com suspeita de glândula tireoide autônoma, considerando que a ação dos hormônios exógenos pode somar-se aos hormônios de fonte endógena.

Uso pediátrico

No recém-nascido, a posologia inicial deverá ser de 5 a 6 mcg/kg/dia em função da dosagem dos hormônios circulantes. Na criança a posologia deve ser estabelecida em função dos resultados das dosagens hormonais e em geral é de 3 mcg/kg/dia.

Os comprimidos de levotiroxina devem ser ingeridos com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento), a fim de aumentar sua absorção.

Para as crianças com dificuldades de ingerir os comprimidos, estes devem ser triturados e dissolvidos em pequena quantidade de água. Esta suspensão pode ser administrada em colher ou conta-gotas. Os comprimidos triturados podem também ser administrados com pequenas

quantidades de alimentos (cereais, sucos, etc.). Esta suspensão preparada não pode ser guardada para uso posterior.

Não há estudos dos efeitos da levotiroxina administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Pacientes idosos

No idoso, a integridade do sistema cardiovascular pode estar comprometida. Por isso, neste paciente a terapia com levotiroxina deve ser iniciada com doses baixas, como por exemplo: 25-50 mcg/dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$)

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$)

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$)

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$)

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$)

Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Em geral, as reações adversas da levotiroxina estão associadas a uma dosagem excessiva e correspondem aos sintomas do hipertireoidismo.

Desordens cardíacas

Muito comum: palpitações;

Comum: taquicardia;

Frequência desconhecida: arritmias cardíacas.

Desordens da pele e subcutânea

Frequência desconhecida: rash, urticária e sudorese.

Desordens psiquiátricas

Muito comum: insônia.

Comum: nervosismo.

Frequência desconhecida: excitabilidade.

Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequência desconhecida: fraqueza muscular e câibras, osteoporose em doses supressivas de levotiroxina, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, principalmente quando tratado por um longo período.

Desordens vasculares

Frequência desconhecida: fogachos, colapso circulatório em neonatos prematuros de baixo peso (vide item "Advertências e precauções").

Desordens do sistema reprodutivo e da mama

Frequência desconhecida: irregularidades menstruais.

Desordens gastrointestinais

Frequência desconhecida: diarreia e vômito.

11

Investigações

Frequência desconhecida: perda de peso.

Desordens do sistema nervoso

Muito comum: dor de cabeça.

Frequência desconhecida: tremores, hipertensão intracraniana benigna particularmente em crianças.

Desordens gerais e alterações no local de administração

Frequência desconhecida: intolerância ao calor, febre.

Desordens endócrinas

Comum: hipertireoidismo.

Tais efeitos geralmente desaparecem com a redução da dosagem ou suspensão temporária do tratamento.

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

10. SUPERDOSE**Sinais e sintomas:**

Foi relatada **tempestade tireoidiana** após a intoxicação maciça ou crônica, podem ocorrer também convulsões, **arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, coma e morte.**

Conduta:

Em superdoses agudas, a absorção gastrintestinal pode ser reduzida por carvão ativo. O tratamento frequentemente é sintomático e suporte: betabloqueadores podem ser úteis no controle dos sintomas de hiperatividade simpatomimética. Em casos de superdosagem com altas quantidades, a plasmaferese deve ser considerada.

A superdose com levotiroxina requer um acompanhamento por um período mais extenso, uma vez que os sintomas podem ser prorrogados por até 6 dias, devido a conversão periférica gradual da levotiroxina em tri-iodotironina.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

M.S. 1.0089.0392

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

Importado e embalado por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

10/1

006142
29

Fabricado por: Merck KGaA, Darmstadt - Alemanha
ou
Merck S.A. de C.V, Naucalpan de Juarez – México



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/09/2017.

J&

RS

11

LEVOTIROXINA SÓDICA - Histórico de Alteração da Bula

006143

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/08/2018		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/08/2018		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS: Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Reações adversas. (Conforme bula padrão, publicada no bulário eletrônico da Anvisa em 06/09/2017).	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
04/08/2017	1625855/17-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	09/03/2017	0377487/17-2	10488 GENÉRICO - Registro de medicamento - clone	DOU 02/05/2017 (Res-RE 1.154, de 28 de abril de 2017	VP & VPS: Dizeres legais (nº de registro) (Textos em conformidade com bula padrão publicada em 18/05/2016)	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
04/01/2017	0018519/17-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/01/2017	0018519/17-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP & VPS: Inserção da nova logomarca da empresa.	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
12/07/2016	2066713/16-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/07/2016	2066713/16-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Advertências e precauções / Reações adversas (Conforme bula padrão, publicada em 18/05/2016). VP & VPS: Dizeres legais (Farm. Resp.)	VP/VPS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg

[Handwritten signatures and marks]

LEVOTIROXINA SÓDICA - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bula			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/PS)	Apresentações relacionadas
30/10/2015	0954554/15-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/10/2015	0954554/15-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Resultados de eficácia / Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Reações adversas (Conforme bula padrão, publicada em 05/08/2015).	VP/PS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
10/07/2015	0610274/15-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/07/2015	0610274/15-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Advertências e precauções / Interações medicamentosas (Conforme bula padrão, publicada em 05/05/2015).	VP/PS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
19/06/2014	0485979/14-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/06/2014	0485979/14-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	VP/PS: Dizeres legais (Farm. Resp.) VPS: Advertências e Precauções (Conforme bula padrão, publicada 21/05/2014).	VP/PS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg
17/12/2013	1061013/13/8	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	17/12/2013	1061013/13/8	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial) Atualização de texto conforme bula padrão, publicada em 30/09/2013	VP/PS	Comprimidos 25 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg, 175 mcg, 200 mcg

A

B

006145
eg

7

8

006148
g
item 530

losartana potássica + hidroclorotiazida

Germed Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido

50mg + 12,5mg e 100mg + 25mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

losartana potássica + hidroclorotiazida

"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999".

APRESENTAÇÕES:

Comprimidos revestidos de 50mg + 12,5mg e 100mg + 25mg, em embalagens contendo 10, 14, 20, 28, 30,60,90 (embalagem fracionável) e 450 (embalagem hospitalar) comprimidos revestidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO:****losartana potássica 50mg + hidroclorotiazida 12,5mg:**

losartana potássica.....	50,0mg
hidroclorotiazida.....	12,5mg
excipiente* q.s.p.	1 com. rev.

* excipientes: amido pré-gelatinizado, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio.

losartana potássica 100mg + hidroclorotiazida 25mg:

losartana potássica.....	100,0mg
hidroclorotiazida.....	25,0mg
excipiente* q.s.p.	1 com. rev.

* excipientes: amido pré-gelatinizado, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio.

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

O medicamento losartana potássica + hidroclorotiazida é indicado para o tratamento da hipertensão quando a terapia combinada for apropriada.

Redução do Risco de Morbidade e Mortalidade Cardiovasculares em Pacientes Hipertensos com Hipertrofia Ventricular EsquerdaEste medicamento é uma combinação de losartana e hidroclorotiazida. Em pacientes hipertensos e com hipertrofia ventricular esquerda, a losartana, frequentemente em combinação com a hidroclorotiazida, reduz o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares conforme avaliado pela incidência combinada de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda (veja **RESULTADOS DE EFICÁCIA, Raça**).**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Estudos Clínicos****losartana-hidroclorotiazida**

Quando utilizadas em combinação, a losartana e a hidroclorotiazida apresentam efeito aditivo quanto a sua eficácia anti-hipertensiva. O efeito anti-hipertensivo de losartana potássica + hidroclorotiazida é mantido por um período de 24 horas. Nos estudos clínicos com pelo menos um ano de duração, o efeito anti-hipertensivo foi mantido com o tratamento continuado. Apesar da redução significativa da pressão arterial, a administração de losartana potássica + hidroclorotiazida não exerceu efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca. Nos estudos clínicos, após 12 semanas de terapia com losartana 50mg/ hidroclorotiazida 12,5mg, a pressão diastólica em posição sentada, no vale, foi reduzida em até 13,2mmHg, em média.

Em um estudo comparativo entre as combinações de losartana 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg e captopril 50mg/ hidroclorotiazida 25 mg em pacientes hipertensos jovens (< 65 anos de idade) e idosos (≥ 65 anos de idade), as respostas anti-hipertensivas foram semelhantes entre os dois tratamentos e por faixa etária. Em geral, do ponto de vista estatístico, ocorreram significativamente menos efeitos adversos

clínicos relacionados ao medicamento e descontinuações por efeitos adversos clínicos com losartana 50mg/ hidroclorotiazida 12,5mg do que com captopril 50mg/ hidroclorotiazida 25mg.

Um estudo conduzido com 131 pacientes com hipertensão grave demonstrou a utilidade de losartana potássica + hidroclorotiazida administrado como tratamento inicial e em um esquema com outros agentes anti-hipertensivos após 12 semanas de terapia.

A losartana potássica + hidroclorotiazida é eficaz na redução da pressão arterial em pacientes do sexo masculino e feminino, de qualquer etnia, em pacientes jovens (< 65 anos de idade) e idosos (\geq 65 anos de idade) e em todos os graus de hipertensão.

Hipertensão Grave [Pressão Arterial Diastólica (PAD) na Posição Sentada \geq 110 mmHg]

A segurança e a eficácia de losartana potássica + hidroclorotiazida como tratamento inicial para hipertensão grave (PAD média na posição sentada no período basal \geq 110mmHg confirmada em 2 ocasiões distintas) foram demonstradas em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randômico, com 6 semanas de duração, que envolveu 585 pacientes com hipertensão grave. O desfecho primário foi a comparação em 4 semanas de pacientes que atingiram a meta de pressão arterial diastólica (PAD, na posição sentada, no vale <90 mmHg) com losartana/hidroclorotiazida 50/12,5 mg *versus* pacientes tratados com losartana 50 mg titulados para 100 mg conforme necessário para atingir a meta de pressão arterial diastólica. O desfecho secundário foi uma comparação em 6 semanas de pacientes que atingiram a meta de pressão arterial diastólica com losartana/hidroclorotiazida 50/12,5 mg titulado conforme necessário para losartana/hidroclorotiazida 100/25 mg *versus* pacientes que receberam losartana 50mg titulados para 100mg e depois para 150mg. Em uma análise *post-hoc*, os pacientes que atingiram a meta de pressão arterial sistólica (na posição sentada, no vale, < 140 mmHg) foram comparados entre os 2 grupos de tratamento na 4ª e na 6ª semanas.

Após 4 semanas de tratamento, mais pacientes que receberam o regime de combinação de losartana/hidroclorotiazida 50/12,5 mg atingiram a meta de pressão arterial diastólica do que os que receberam a monoterapia com losartana 50 ou 100 mg (17,6% *versus* 9,4%, respectivamente; $p=0,007$). Da mesma forma, após 6 semanas de terapia, mais pacientes que receberam o regime de combinação atingiram a meta de pressão arterial diastólica do que os que receberam a monoterapia (29,8% *versus* 12,5%, respectivamente; $p<0,001$). Além disso, mais pacientes atingiram a meta de pressão arterial sistólica com o esquema de combinação *versus* a monoterapia em cada ponto de tempo (4ª semana: 24,5% *versus* 11,9%, respectivamente; $p<0,001$; 6ª semana: 36,9% *versus* 14,1%, respectivamente; $p<0,001$). A segurança e a tolerabilidade de losartana/hidroclorotiazida para pacientes com hipertensão grave foram comparáveis às da monoterapia com losartana por ocasião da primeira dose, na 4ª e na 6ª semanas de tratamento.

losartana

A eficácia anti-hipertensiva da losartana foi demonstrada em 11 estudos controlados que envolveram 1.679 pacientes que receberam losartana, 471 pacientes que receberam placebo e 488 pacientes que receberam uma variedade de agentes comparativos. A administração única diária de losartana a pacientes com hipertensão essencial leve a moderada produziu reduções estatisticamente significativas nas pressões arteriais sistólica e diastólica; nos estudos clínicos de até um ano de duração, o efeito anti-hipertensivo foi mantido. A medição da pressão arterial no vale (24 horas pós-dose) em relação ao pico (5-6 horas pós-dose) demonstrou redução da pressão arterial relativamente suave durante as 24 horas. O efeito anti-hipertensivo acompanhou os ritmos diurnos naturais. A redução da pressão arterial ao final do intervalo posológico foi de aproximadamente 70% - 80% do efeito observado 5-6 horas pós-dose. O efeito anti-hipertensivo máximo foi atingido 3-6 semanas após o início do tratamento. Apesar da redução significativa da pressão arterial, a administração de losartana não exerceu efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca. A descontinuação da losartana em pacientes hipertensos não resultou em rebote abrupto da pressão arterial.

A administração única diária de 50-100mg de losartana produziu efeito anti-hipertensivo significativamente maior do que 50-100mg de captopril administrado uma vez ao dia. O efeito anti-hipertensivo da administração única diária de 50mg de losartana foi semelhante ao obtido com a administração única diária de 20mg de enalapril. O efeito anti-hipertensivo da administração única diária de 50-100mg de losartana foi comparável ao obtido com a administração única diária de 50-100mg de atenolol. O efeito da administração única diária de 50-100mg de losartana também foi equivalente ao efeito de 5-10mg de felodipina de liberação prolongada em hipertensos idosos (\geq 65 anos de idade) após 12 semanas de tratamento.

A losartana é igualmente eficaz em hipertensos do sexo masculino e feminino e jovens (< 65 anos de idade) e idosos (≥ 65 anos de idade). Embora a losartana tenha apresentado efeito anti-hipertensivo em todas as etnias estudadas, a exemplo de outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, a resposta média à monoterapia com losartana foi menor em pacientes hipertensos negros.

Quando administrada com diuréticos tiazídicos, os efeitos redutores da pressão arterial da losartana são aproximadamente aditivos.

Uma vez que a losartana bloqueia seletivamente o local do receptor AII, espera-se que pacientes que recebem a losartana não desenvolvam tosse. Em um estudo controlado com 8 semanas de duração, a incidência de tosse em pacientes hipertensos com histórico de tosse durante o tratamento com inibidor da ECA, a incidência de tosse relatada por pacientes recebendo losartana ou um agente não associado à tosse induzida por um inibidor da ECA (hidroclorotiazida) foi semelhante e significativamente mais baixa do que em pacientes expostos novamente a um inibidor da ECA. Além disso, em uma análise global de 16 estudos clínicos duplo-cegos que envolveram 4.131 pacientes, a incidência de tosse relatada espontaneamente em pacientes que receberam losartana foi semelhante (3,1%) à de pacientes que receberam placebo (2,6%) ou hidroclorotiazida (4,1%), enquanto a incidência com os inibidores da ECA foi de 8,8%.

Estudo LIFE: o estudo LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) foi um estudo randômico, triplo-cego, controlado com medicação ativa, que envolveu 9.193 pacientes hipertensos com idade entre 55 e 80 anos (média de 67 anos de idade) e hipertrofia ventricular esquerda documentada por ECG. Dos pacientes admitidos no período basal, 1.195 (13%) apresentavam diabetes; 1.326 (14%), hipertensão sistólica isolada; 1.468 (17%), doença coronariana e 728 (8%), doença vascular cerebral. O objetivo do estudo foi demonstrar os efeitos cardiovasculares protetores da losartana *versus* o atenolol, acima e além dos benefícios do controle da pressão arterial (a pressão arterial foi medida no vale). Visando atingir esse objetivo, o estudo foi desenhado para se obter a mesma pressão arterial em ambos os grupos de tratamento. Os pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 50 mg de losartana ou 50 mg de atenolol em doses únicas diárias. Se a meta de pressão arterial (<140/90mmHg) não fosse atingida, primeiramente eram adicionados 12,5mg de hidroclorotiazida e, se necessário, a dose de losartana ou de atenolol era então aumentada para 100 mg uma vez ao dia. Se necessários, outros tratamentos anti-hipertensivos (por exemplo, aumento da dose de hidroclorotiazida para 25mg ou adição de outra terapia diurética, bloqueadores de canais de cálcio, alfabloqueadores ou agentes de ação central, mas não inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II ou betabloqueadores) eram adicionados ao esquema terapêutico para se atingir a meta de pressão arterial. No esforço para controlar a pressão arterial, os pacientes nos dois braços do estudo LIFE receberam concomitantemente hidroclorotiazida na maior parte do tempo em que receberam o medicamento de estudo (73,9% e 72,4% dos dias nos braços de losartana e atenolol, respectivamente).

Em ambos os grupos de tratamento, a pressão arterial foi significativamente reduzida a níveis semelhantes e uma proporção semelhante de pacientes atingiu a meta da pressão arterial. A duração média do seguimento foi de 4,8 anos.

O desfecho primário foi o composto de morbidade e mortalidade cardiovasculares conforme avaliado por redução da incidência de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio combinados. Os resultados demonstraram que o tratamento com losartana resultou em 13% de redução do risco ($p=0,021$) em comparação com atenolol para pacientes que atingiram o desfecho primário composto.

O tratamento com losartana reduziu o risco de acidente vascular cerebral em 25% em relação a atenolol ($p=0,001$). As taxas de morte cardiovascular e de infarto do miocárdio não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento. O efeito da losartana sobre o desfecho primário composto pareceu estar acima e além dos seus efeitos benéficos sobre o controle da pressão arterial apenas.

Para o desfecho primário composto, nos subgrupos de pacientes com histórico de diabetes *mellitus* ($n=1.195$) ou hipertensão sistólica isolada (HSI) ($n=1.326$) no período basal, os resultados do tratamento com losartana foram compatíveis com o benefício da terapia com losartana observado na população global do estudo: em pacientes com diabetes, foi observado 24% de redução do risco ($p=0,03$) e em pacientes com HSI, 25% de redução do risco ($p=0,06$). Consistente com os resultados observados na população global, a redução do risco de acidente vascular cerebral foi um importante fator de contribuição para o benefício observado em pacientes com diabetes ou HSI.

Para pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, losartana potássica + hidroclorotiazida é uma formulação alternativa adequada para pacientes que receberiam a administração concomitante de losartana e hidroclorotiazida uma vez ao dia para redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares.

Raça: no estudo LIFE, o risco de apresentar o desfecho primário composto entre os pacientes negros que receberam atenolol (n= 263) era mais baixo em comparação com o risco entre os pacientes negros que receberam losartana (n= 270). Com base no estudo LIFE, os benefícios da losartana na morbidade e mortalidade cardiovasculares em comparação com o atenolol não se aplicam a pacientes negros hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda.

Nesse estudo, a losartana foi em geral bem tolerada. O perfil de tolerabilidade de losartana foi superior ao do atenolol conforme evidenciado pela incidência significativamente mais baixa de descontinuações por efeitos adversos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

losartana-hidroclorotiazida

Os componentes de losartana potássica + hidroclorotiazida apresentam efeito aditivo sobre a redução da pressão arterial, diminuindo a pressão arterial a um grau maior do que qualquer um dos componentes isoladamente. Acredita-se que esse efeito seja resultado de ações complementares de ambos os componentes. Além disso, como resultado de seu efeito diurético, a hidroclorotiazida aumenta a atividade plasmática de renina, a secreção de aldosterona e os níveis de angiotensina II e diminui o potássio sérico. A administração de losartana bloqueia todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II e, por meio da inibição da aldosterona, poderia tender a atenuar a perda de potássio associada ao diurético. A losartana apresenta efeito uricosúrico leve e transitório. A hidroclorotiazida causa aumentos modestos do ácido úrico; a combinação de losartana e hidroclorotiazida tende a atenuar a hiperuricemia induzida pelo diurético.

losartana

A angiotensina II, um vasoconstritor potente, é o principal hormônio ativo do sistema renina-angiotensina e um importante determinante da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao receptor AT1 encontrado em muitos tecidos (por exemplo, músculo liso vascular, glândula adrenal, rins e coração) e desencadeia várias ações biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e liberação de aldosterona. A angiotensina II também estimula a proliferação de células musculares lisas. Um segundo receptor de angiotensina II foi identificado como receptor de subtipo AT2, porém não tem função conhecida na homeostase cardiovascular.

A losartana é um composto potente, sintético, ativo por via oral. Com base nos bioensaios de ligação e farmacológicos, a angiotensina II liga-se seletivamente ao receptor AT1. *In vitro e in vivo*, tanto a losartana como seu metabólito de ácido carboxílico farmacologicamente ativo (E-3174) bloqueiam todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II, independentemente da sua origem ou via de síntese. Ao contrário de alguns antagonistas peptídicos da angiotensina II, a losartana não apresenta efeitos agonistas.

A losartana liga-se seletivamente ao receptor AT1 e não se liga ou bloqueia outros receptores hormonais ou canais iônicos importantes na regulação cardiovascular. Além disso, a losartana não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Consequentemente, os efeitos não relacionados diretamente ao bloqueio do receptor AT1, tais como a potencialização dos efeitos mediados pela bradicinina ou a geração de edema (losartana, 1,7%; placebo, 1,9%), não estão associados à losartana.

hidroclorotiazida

O mecanismo do efeito anti-hipertensivo das tiazidas é desconhecido. As tiazidas não afetam usualmente a pressão arterial normal.

A hidroclorotiazida é um diurético e anti-hipertensivo. A hidroclorotiazida afeta o mecanismo tubular renal distal de reabsorção de eletrólitos. A hidroclorotiazida aumenta a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A natriurese pode ser acompanhada de alguma perda de potássio e bicarbonato.

O efeito diurético inicia-se 2 horas após a administração oral, atinge o nível máximo em cerca de 4 horas e dura aproximadamente 6 a 12 horas.

JK
S

Farmacocinética**Absorção****losartana**

Após a administração oral, a losartana é bem absorvida e sofre metabolismo de primeira passagem, formando um metabólito ativo do ácido carboxílico e outros metabólitos inativos. A biodisponibilidade sistêmica dos comprimidos de losartana é de aproximadamente 33%. As médias das concentrações máximas de losartana e de seu metabólito ativo são atingidas em 1 hora e em 3-4 horas, respectivamente. Não houve efeito clinicamente significativo sobre o perfil de concentração plasmática da losartana quando o fármaco foi administrado com uma refeição padrão.

Distribuição**losartana**

Tanto a losartana como seu metabólito ativo apresentam taxas de ligação a proteínas plasmáticas $\geq 99\%$, principalmente à albumina. O volume de distribuição da losartana é de 34 litros. Estudos em ratos indicam que a losartana atravessa fracamente, quando atravessa, a barreira hematoencefálica.

hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária, porém não a barreira hematoencefálica, e é excretada no leite humano.

Metabolismo**losartana**

Cerca de 14% de uma dose de losartana administrada por via intravenosa ou oral é convertida ao seu metabólito ativo. Após administração oral e intravenosa de losartana potássica marcada com ^{14}C , a radioatividade plasmática circulante é atribuída principalmente à losartana e ao seu metabólito ativo. Observou-se conversão mínima da losartana a seu metabólito ativo em cerca de 1% dos indivíduos estudados.

Além do metabólito ativo, são formados metabólitos inativos, incluindo dois importantes metabólitos formados por hidroxilação da cadeia lateral butílica e um metabólito menos importante, um glicuronídeo tetrazol N-2.

Eliminação**losartana**

Os *clearances* plasmáticos de losartana e seu metabólito ativo são de cerca de 600mL/min e 50mL/min, respectivamente. Os *clearances* renais de losartana e seu metabólito ativo são de cerca de 74mL/min e 26mL/min, respectivamente. Quando a losartana é administrada por via oral, aproximadamente 4% da dose é excretada de forma inalterada na urina e cerca de 6% da dose é excretada na urina como metabólito ativo. A farmacocinética de losartana e seu metabólito ativo é linear, com doses orais de losartana potássica de até 200mg.

Após a administração oral, as concentrações plasmáticas de losartana e seu metabólito ativo declinam poliexponencialmente, com meia-vida terminal de cerca de 2 horas e de 6-9 horas, respectivamente. Durante a administração única diária de 100mg, a losartana e seu metabólito ativo não se acumulam de forma significativa no plasma.

Tanto a excreção biliar como a urinária contribuem para a eliminação de losartana e seus metabólitos. Após a administração de uma dose oral de losartana marcada com ^{14}C a humanos, cerca de 35% da radioatividade é recuperada na urina e 58%, nas fezes. Após uma dose intravenosa de losartana marcada com ^{14}C a humanos, cerca de 43% da radioatividade é recuperada na urina e 50%, nas fezes.

hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida não é metabolizada, porém é eliminada rapidamente pelos rins. Quando os níveis plasmáticos foram acompanhados durante pelo menos 24 horas, observou-se que a meia-vida plasmática variou de 5,6 e 14,8 horas. Pelo menos 61% da dose oral é eliminada de forma inalterada em 24 horas.

Farmacodinâmica**losartana**

A losartana inibe as respostas pressoras sistólica e diastólica a infusões de angiotensina II. No pico, 100mg de losartana potássica inibem essas respostas em aproximadamente 85%; 24 horas após a administração de doses únicas e múltiplas, a inibição é de cerca de 26%-39%.

Durante a administração de losartana, a remoção do *feedback* negativo da angiotensina II sobre a secreção de renina aumenta a atividade de renina plasmática, o que resulta em aumento da angiotensina II no plasma. Durante o tratamento crônico (6 semanas) de pacientes hipertensos com 100 mg/dia de losartana, foram observados aumentos nos níveis plasmáticos de angiotensina II de aproximadamente 2-3 vezes quando ocorreram concentrações plasmáticas máximas do fármaco. Em alguns pacientes, foram observados aumentos maiores, particularmente durante o tratamento de curto prazo (2 semanas). No entanto, a atividade anti-hipertensiva e a supressão da concentração plasmática da aldosterona foram aparentes em 2 e 6 semanas, indicando bloqueio efetivo do receptor de angiotensina II. Após a descontinuação da losartana, os níveis de atividade de renina plasmática (ARP) e de angiotensina II declinaram aos níveis anteriores ao tratamento em 3 dias. Os efeitos de losartana potássica + hidroclorotiazida sobre os níveis de ARP e de angiotensina II foram semelhantes aos observados com 50mg de losartana.

Uma vez que a losartana é um antagonista específico do receptor de angiotensina II tipo AT1, esse composto não inibe a ECA (cininase II), a enzima que degrada a bradicinina. Em um estudo que comparou os efeitos de 20mg e de 100mg de losartana potássica e de um inibidor da ECA nas respostas à angiotensina I, à angiotensina II e à bradicinina, a losartana demonstrou bloquear as respostas à angiotensina I e à angiotensina II sem afetar as respostas à bradicinina. Esse achado é compatível com o mecanismo de ação específico de losartana. Em contrapartida, o inibidor da ECA demonstrou bloquear as respostas à angiotensina I e aumentar as respostas à bradicinina sem alterar a resposta à angiotensina II, proporcionando assim uma diferenciação farmacodinâmica entre a losartana e os inibidores da ECA. As concentrações plasmáticas de losartana e seu metabólito ativo e o efeito anti-hipertensivo da losartana crescem com o aumento da dose. Como a losartana e seu metabólito ativo são ambos antagonistas do receptor de angiotensina II, eles contribuem para o efeito anti-hipertensivo.

Em um estudo de dose única, conduzido em indivíduos do sexo masculino saudáveis, a administração de 100mg de losartana potássica, sob condições nutricionais com altos e baixos teores de sal, não alterou a taxa de filtração glomerular, o fluxo plasmático renal efetivo ou a fração de filtração. A losartana apresentou efeito natriurético que foi mais acentuado com uma dieta pobre em sal e que pareceu não estar relacionado à inibição da reabsorção inicial proximal de sódio. A losartana também aumentou de modo transitório a excreção urinária de ácido úrico.

Em pacientes hipertensos sem diabetes com proteinúria ($\geq 2g/24$ horas) tratados durante 8 semanas, a administração de 50mg de losartana potássica titulada para 100mg reduziu significativamente a proteinúria em 42%. A excreção fracionária de albumina e de IgG também foi significativamente reduzida. Nesses pacientes, a losartana manteve a taxa de filtração glomerular e reduziu a fração de filtração.

Em hipertensas pós-menopáusicas tratadas durante 4 semanas, a losartana potássica na dose de 50mg não apresentou efeito sobre os níveis renais ou sistêmicos de prostaglandina.

A losartana não teve efeito sobre os reflexos autonômicos e não teve efeitos sustentados sobre a norepinefrina plasmática.

A losartana potássica, administrada em doses únicas diárias de até 150 mg, não causou alterações clinicamente importantes nos níveis de triglicérides, colesterol total ou colesterol HDL de pacientes hipertensos em jejum. As mesmas doses de losartana não apresentaram efeito sobre os níveis de glicemia de jejum.

Em geral, a losartana reduziu os níveis séricos de ácido úrico (geralmente $< 0,4$ mg/dL), efeito que persistiu com a terapia crônica. Nos estudos clínicos controlados em pacientes hipertensos, nenhum paciente foi descontinuado em razão de elevações dos níveis séricos de creatinina ou de potássio.

Em um estudo de 12 semanas, de desenho paralelo, conduzido em pacientes com insuficiência ventricular esquerda (Classe Funcional II-IV da *New York Heart Association*), cuja maioria estava recebendo diuréticos e/ou digitálicos, a losartana potássica administrada em doses únicas diárias de 2,5mg, 10mg, 25mg e 50mg foi comparada a placebo. As doses de 25mg e 50mg produziram efeitos hemodinâmicos e neuro-hormonais positivos, que foram mantidos durante todo o estudo. As respostas hemodinâmicas foram caracterizadas por aumento do índice cardíaco e reduções de pressão capilar pulmonar, resistência vascular sistêmica, pressão arterial sistêmica média e frequência cardíaca. A ocorrência de hipotensão foi relacionada à dose nesses pacientes com insuficiência cardíaca. Os resultados neuro-hormonais foram caracterizados por redução dos níveis circulantes de aldosterona e norepinefrina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O medicamento losartana potássica + hidroclorotiazida é contraindicado para:

- pacientes hipersensíveis a quaisquer componentes desse produto;

- pacientes com anúria;
- pacientes hipersensíveis a outras medicações derivadas das sulfonamidas.

O medicamento losartana potássica + hidroclorotiazida não deve ser administrado com alisquireno em pacientes com diabetes (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

losartana-hidroclorotiazida

Toxicidade fetal: uso de drogas que atuam no sistema renina-angiotensina durante o segundo e o terceiro trimestre da gravidez diminui a função renal fetal e aumenta a morbidade e morte fetal e neonatal. O oligodrâmnio resultante pode estar associado a hipoplasia pulmonar e deformações ósseas fetais. As potenciais reações adversas neonatais incluem deformação craniana, anúria, hipotensão, insuficiência renal e morte. Quando a gravidez for detectada, descontinue losartana potássica + hidroclorotiazida o mais rápido possível (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Uso na Gravidez e na Amamentação**).

Hipersensibilidade: angioedema (veja **REAÇÕES ADVERSAS**).

Insuficiência renal e hepática: a losartana potássica + hidroclorotiazida não é recomendada para pacientes com insuficiência hepática ou com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30mL/min) (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

losartana

Insuficiência Renal

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, têm sido relatadas alterações na função renal, incluindo insuficiência renal em indivíduos susceptíveis; essas alterações da função renal podem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento.

Outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina podem aumentar os níveis séricos de ureia e creatinina em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria de rim único. Efeitos semelhantes têm sido relatados com a losartana, os quais podem ser reversíveis com a descontinuação do tratamento.

hidroclorotiazida

Desequilíbrio Hidroeletrolítico e Hipotensão

A exemplo de todas as terapias anti-hipertensivas, pode ocorrer hipotensão sintomática em alguns pacientes. Os pacientes devem ser observados quanto aos sinais clínicos de desequilíbrio hídrico ou eletrolítico (por exemplo, depleção de volume, hiponatremia, alcalose hipoclorêmica, hipomagnesemia ou hipocalcemia) que pode ocorrer durante vômitos ou diarreias intercorrentes. Nesses pacientes, deve ser feita determinação periódica dos eletrólitos séricos, em intervalos apropriados.

Efeitos Endócrinos e Metabólicos

O tratamento com tiazídicos pode diminuir a tolerância à glicose. Pode ser necessário ajuste posológico de agentes antidiabéticos, incluindo insulina (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

As tiazidas podem reduzir a excreção urinária de cálcio e provocar elevação discreta e intermitente do cálcio sérico. Hipercalcemia acentuada pode ser evidência de hiperparatireoidismo oculto. O tratamento com tiazidas deve ser descontinuado antes de serem realizados testes para avaliação da função das paratireoides.

Elevações nos níveis de colesterol e de triglicérides podem estar associadas com o tratamento diurético com tiazídicos. O tratamento com tiazídicos pode precipitar hiperuricemia e/ou gota em certos pacientes. Uma vez que a losartana reduz o ácido úrico, a losartana em combinação com a hidroclorotiazida atenua a hiperuricemia induzida por diuréticos.

Outros

Em pacientes recebendo tiazidas, podem ocorrer reações de hipersensibilidade com ou sem histórico de alergia ou asma brônquica. Foi relatada exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico com o uso de tiazidas.

Gravidez e Lactação: categorias C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres).

Os fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar danos e morte do feto em desenvolvimento.

Quando houver confirmação de gravidez, descontinue o tratamento com losartana potássica + hidroclorotiazida o mais rapidamente possível.

Embora não haja experiência com o uso de losartana potássica + hidroclorotiazida em mulheres grávidas, estudos com losartana potássica em animais demonstraram danos fetal e neofetal e morte, cujo mecanismo acredita-se que seja farmacologicamente mediado pelos efeitos no sistema renina-angiotensina. Em seres humanos, a perfusão renal fetal, que depende do desenvolvimento do sistema renina-angiotensina, começa no segundo trimestre; assim, o risco para o feto aumenta se losartana potássica + hidroclorotiazida for administrado durante o segundo ou terceiro trimestres da gravidez. Uso de drogas que atuam no sistema renina-angiotensina durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez diminui a função renal fetal e aumenta a morbidade e morte fetal e neonatal. O oligodrâmnio resultante pode estar associado com hipoplasia pulmonar e deformações ósseas fetais. As potenciais reações adversas neonatais incluem deformação craniana, anúria, hipotensão, insuficiência renal e morte. Quando a gravidez for detectada, descontinue losartana potássica + hidroclorotiazida o mais rápido possível.

O aparecimento destas reações é geralmente associado com o uso destes fármacos no segundo e terceiro trimestres da gravidez. A maioria dos estudos epidemiológicos, que examinaram anormalidades fetais após a exposição a anti-hipertensivos no primeiro trimestre, não distinguiram as drogas que afetam o sistema renina-angiotensina dos demais agentes anti-hipertensivos. O controle adequado da hipertensão durante a gravidez é importante para otimizar os resultados tanto para a mãe quanto para o feto.

Nos raros casos em que não há alternativa apropriada para a terapia com fármacos que agem no sistema renina-angiotensina para uma determinada paciente, informe a mãe do potencial risco para o feto. Realize ultrassonografias seriadas para avaliação do meio intra-amniótico. Se for detectado oligodrâmnio, descontinue losartana potássica + hidroclorotiazida, a menos que seja considerado vital para a mãe. A realização de teste fetal pode ser recomendada dependendo da semana de gestação. Pacientes e médicos devem, contudo, estar cientes de que o oligodrâmnio pode não ser detectado antes do feto ter sofrido dano irreversível. **Os recém-nascidos com histórico de exposição *in utero* a losartana potássica + hidroclorotiazida devem ser observados cuidadosamente a fim de verificar a ocorrência de hipotensão, oligúria e hipercalemia.**

As tiazidas cruzam a barreira placentária e aparecem no sangue do cordão umbilical. A utilização rotineira de diuréticos em mulheres grávidas saudáveis não é recomendada e expõe a mãe e o feto a riscos desnecessários, incluindo icterícia fetal ou neonatal, trombocitopenia e possivelmente outras reações adversas que ocorreram em adultos. Os diuréticos não evitam o desenvolvimento de toxemia da gravidez e não há evidência satisfatória de que sejam úteis para o tratamento da toxemia.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Não se sabe se a losartana é excretada no leite materno. As tiazidas aparecem no leite materno. Em razão do potencial de efeitos adversos para o lactente, deve-se decidir pela interrupção do medicamento ou da amamentação, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Uso Pediátrico: ainda não foram estabelecidas a eficácia e a segurança em crianças.

Recém-nascidos com histórico de exposição *in utero* a losartana potássica + hidroclorotiazida: caso ocorram oligúria ou hipotensão, dar prioridade para a manutenção da pressão arterial e perfusão renal. Exsanguineotransfusões ou diálise podem ser necessárias como um meio de reverter a hipotensão e/ou substituir a função renal comprometida.

Uso em Idosos: em estudos clínicos, não houve diferenças clinicamente significativas nos perfis de eficácia e de segurança de losartana potássica + hidroclorotiazida em pacientes idosos (> 65 anos de idade) e em pacientes mais jovens (< 65 anos de idade).

Raça: com base no estudo LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*), os benefícios da losartana na morbidade e mortalidade, quando comparado ao atenolol, não se aplicam aos pacientes negros com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, embora ambos os esquemas de tratamento efetivamente abaixem a pressão sanguínea em pacientes negros. Na população geral do estudo

LIFE (n= 9.193), o tratamento com losartana resultou em redução de 13% do risco (p= 0,021), quando comparado ao tratamento com atenolol, para os pacientes que atingiram o desfecho primário composto de incidência de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio combinados. Nesse estudo, a losartana reduziu o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares, quando comparada ao atenolol, em pacientes hipertensivos não negros com hipertrofia ventricular esquerda (n= 8.660), conforme avaliado pelo desfecho primário composto da incidência de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio combinados (p= 0,003). Nesse estudo, entretanto, o risco do desfecho primário composto foi mais baixo em pacientes negros que receberam atenolol quando comparado com o risco entre os pacientes negros que receberam losartana (p= 0,03). No subgrupo de pacientes negros (n= 533; 6% dos pacientes do estudo LIFE), houve 29 desfechos primários entre 263 pacientes com atenolol (11%, 25,9 por 1.000 pacientes-ano) e 46 desfechos primários entre 270 pacientes (17%, 41,8 por 1.000 pacientes-ano) com losartana.

Dirigir e Operar Máquinas: não existem dados que sugerem que losartana potássica + hidroclorotiazida afeta a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

losartana

Não foram identificadas interações medicamentosas de significado clínico com os seguintes compostos avaliados nos estudos de farmacocinética clínica: hidroclorotiazida, digoxina, varfarina, cimetidina, fenobarbital (veja **hidroclorotiazida, Álcool, Barbituratos ou Narcóticos**, a seguir), cetoconazol e eritromicina. Houve relatos de que a rifampina e o fluconazol reduzem os níveis do metabólito ativo. As consequências clínicas dessas interações não foram avaliadas.

A exemplo de outros compostos que bloqueiam a angiotensina II ou seus efeitos, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triantereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos de sais contendo potássio podem aumentar o potássio sérico.

A exemplo de outros fármacos que afetam a excreção de sódio, a excreção de lítio pode ser reduzida, portanto os níveis séricos de lítio devem ser monitorados cuidadosamente quando sais de lítio forem administrados concomitantemente com antagonistas dos receptores de angiotensina II.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) incluindo os inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores de COX-2) podem reduzir o efeito dos diuréticos e de outros medicamentos anti-hipertensivos, portanto o efeito anti-hipertensivo dos antagonistas dos receptores de angiotensina II ou inibidores da ECA podem ser atenuados pelos AINES, incluindo os inibidores seletivos de COX-2.

Em alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes idosos ou hipovolêmicos, incluindo aqueles em terapia diurética) que estão sendo tratados com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo os inibidores seletivos da cicloxigenase-2, a coadministração dos antagonistas dos receptores de angiotensina II ou inibidores da ECA pode resultar em aumento da deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Esses efeitos são usualmente reversíveis, portanto a combinação deve ser administrada com cautela a pacientes com comprometimento da função renal.

O bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores de ECA ou alisquireno está associado com o aumento dos riscos de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal (incluindo falência renal aguda) quando comparado à monoterapia. Acompanhar de perto a pressão sanguínea, função renal e eletrólitos dos pacientes que utilizam losartana potássica + hidroclorotiazida e outros agentes que afetam o SRAA. Não coadministrar alisquireno com losartana potássica + hidroclorotiazida em pacientes com diabetes. Evitar o uso de alisquireno com losartana potássica + hidroclorotiazida em pacientes com insuficiência renal (TFG < 60ml/min).

hidroclorotiazida

Quando administrados concomitantemente, os seguintes medicamentos podem interagir com os diuréticos tiazídicos:

Álcool, barbituratos ou narcóticos: pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

Medicamentos Antidiabéticos (Orais ou Insulina): pode ser necessário ajuste posológico do antidiabético.

Outras Medicções Anti-hipertensivas: efeito aditivo.

Colestiramina e Resinas de Colestipol: a absorção da hidroclorotiazida é prejudicada na presença de resinas de troca aniônica. Doses únicas de colestiramina ou de resinas de colestipol ligam-se à hidroclorotiazida e reduzem sua absorção no trato gastrointestinal em até 85 e 43%, respectivamente.

Corticosteroides, ACTH ou glicirrizina (encontrada no alcaçuz): intensificam a depleção eletrolítica, particularmente hipocalcemia.

Aminas Pressoras (Exemplo: Adrenalina): possível redução das respostas às aminas pressoras, mas não o suficiente para impedir seu uso.

Relaxantes Não Despolarizantes do Sistema Musculoesquelético (Exemplo: Tubocurarina): possível aumento da resposta ao relaxante muscular.

Lítio: agentes diuréticos reduzem a depuração renal do lítio e aumentam o risco de toxicidade por lítio; o uso concomitante não é recomendado. Consulte as bulas das preparações de lítio antes de utilizá-las.

Medicações Anti-inflamatórias Não Esteroides, Incluindo Inibidores da Cicloxigenase-2: a administração de agentes anti-inflamatórios não esteroides, incluindo um inibidor seletivo da cicloxigenase-2, pode reduzir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensivos dos diuréticos. Em alguns pacientes com comprometimento da função renal (por exemplo, pacientes idosos ou hipovolêmicos, incluindo aqueles em terapia diurética) que estão sendo tratados com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo os inibidores seletivos da cicloxigenase-2, a coadministração dos antagonistas dos receptores de angiotensina II ou inibidores da ECA pode resultar em aumento da deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda. Esses efeitos são usualmente reversíveis, portanto a combinação deve ser administrada com cautela a pacientes com comprometimento da função renal.

Interações com Exames Laboratoriais: em razão do seu efeito no metabolismo do cálcio, as tiazidas podem interferir nos testes de função da paratireoide (veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

Aparência: As duas concentrações deste medicamento apresentam-se como comprimido revestido na cor branca, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O medicamento losartana potássica + hidroclorotiazida pode ser administrado com outros agentes anti-hipertensivos.

O medicamento losartana potássica + hidroclorotiazida pode ser administrado com ou sem alimentos.

Hipertensão

A dose usual inicial e a dose de manutenção de losartana potássica + hidroclorotiazida é de um comprimido de losartana potássica + hidroclorotiazida 50/ 12,5mg uma vez ao dia. Para os pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento com losartana potássica + hidroclorotiazida 50/ 12,5mg, a dose pode ser aumentada para 1 comprimido de losartana potássica + hidroclorotiazida 100/25 mg uma vez ao dia ou 2 comprimidos de losartana potássica + hidroclorotiazida 50/12,5 mg uma vez ao dia. A dose máxima é de 1 comprimido de losartana potássica + hidroclorotiazida 100/25 mg uma vez ao dia ou 2 comprimidos de losartana potássica + hidroclorotiazida 50/12,5 mg uma vez ao dia. Em geral, atinge-se o efeito anti-hipertensivo em três semanas após o início do tratamento.

O tratamento com losartana potássica + hidroclorotiazida não deve ser iniciado em pacientes que apresentam depleção de volume intravascular (por exemplo, pacientes que estejam utilizando altas doses de diuréticos).

O medicamento losartana potássica + hidroclorotiazida não é recomendado para pacientes com insuficiência renal severa (depuração de creatinina ≤ 30 mL/min) ou para pacientes com insuficiência hepática.

Não é necessário ajuste posológico inicial de losartana potássica + hidroclorotiazida 50-12,5 em pacientes idosos. A losartana potássica + hidroclorotiazida 100-25 não deve ser usado como tratamento inicial em pacientes idosos.

Redução do Risco de Morbidade e de Mortalidade Cardiovasculares em Pacientes Hipertensos com Hipertrofia Ventricular Esquerda

A dose inicial usual é de 50mg de losartana uma vez ao dia. Se a meta da pressão arterial não for atingida com 50mg de losartana, a terapia deve ser titulada utilizando-se uma combinação de losartana e uma dose baixa de hidroclorotiazida (12,5mg). Se necessário, a dose deve ser aumentada para 100mg de losartana e 25mg de hidroclorotiazida uma vez ao dia. Os medicamentos losartana potássica + hidroclorotiazida 50/12,5 e losartana potássica + hidroclorotiazida 100/25 são formulações alternativas adequadas para pacientes que poderiam receber losartana e hidroclorotiazida concomitantemente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nos estudos clínicos com losartana potássica/hidroclorotiazida, não foram observados efeitos adversos peculiares a essa combinação. Os efeitos adversos foram limitados àqueles anteriormente relatados para losartana potássica e/ou hidroclorotiazida. A incidência global de efeitos adversos relatados com essa combinação foi comparável à observada com placebo. A porcentagem de descontinuações do tratamento também foi comparável à do placebo.

Em geral, o tratamento com losartana potássica/hidroclorotiazida foi bem tolerado. Na maioria dos casos, os efeitos adversos foram leves e de natureza transitória e não exigiram a descontinuação do tratamento.

Em estudos clínicos controlados em hipertensão essencial, o único efeito adverso relatado como relacionado ao medicamento foi tontura, que ocorreu a uma incidência maior do que a observada com placebo em 1% ou mais dos pacientes que receberam losartana potássica/hidroclorotiazida.

Em estudos clínicos controlados que envolveram pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, a losartana, muitas vezes em combinação com hidroclorotiazida, foi geralmente bem tolerada. Os efeitos mais comuns relacionadas ao medicamento foram tontura, astenia/fadiga e vertigem.

Reações Pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas após a comercialização com losartana potássica + hidroclorotiazida e/ou em estudos clínicos ou uso pós-comercialização com componentes individuais:

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: trombocitopenia, anemia, anemia aplástica, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitose.

Distúrbios do Sistema Imune: reações anafiláticas, angioedema, incluindo edema de laringe e glote com obstrução das vias aéreas e/ou edema de face, lábios, faringe e/ou língua em pacientes que receberam losartana; alguns destes pacientes apresentaram anteriormente angioedema com outros medicamentos, inclusive com inibidores da ECA.

Distúrbios metabólicos e nutricionais: Anorexia, hiperglicemia, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico, incluindo hiponatremia e hipocalemia.

Distúrbios psiquiátricos: Insônia, inquietação.

Distúrbios do Sistema Nervoso: Disgeusia, cefaleia, enxaqueca, parestesia.

Distúrbios oculares: Xantopsia, visão turva momentânea.

Distúrbios cardíacos: Palpitação e taquicardia.

Distúrbios vasculares: Efeitos ortostáticos dose-dependentes, aneurisma necrosante (vasculite) (vasculite cutânea).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Tosse, congestão nasal, faringite, distúrbio sinusal, infecção das vias aéreas superiores, desconforto respiratório (incluindo pneumonite e edema pulmonar).

Distúrbios gastrintestinais: Dispepsia, dor abdominal, irritação gástrica, cólicas, diarreia, constipação, náusea, vômitos, pancreatite, sialodenite.

Distúrbios hepato-biliares: Hepatite, icterícia (icterícia colestática intra-hepática).

Distúrbios da pele e dos tecidos sub-cutâneos: erupção cutânea, prurido, púrpura (incluindo púrpura de Henoch-Schoenlein), necrólise epidermal tóxica, urticária, eritrodermia, fotossensibilidade, lúpus cutâneo eritematoso.

Distúrbios dos tecidos musculoesquelético e conjuntivo: Dor nas costas, câimbras musculares, espasmos musculares, mialgia, artralgia.

Distúrbios renais e urinários: Glicosúria, disfunção renal, nefrite intersticial, insuficiência renal.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama: Disfunção erétil/impotência.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração: Dor no peito, edema/inchaço, mal-estar, febre, fraqueza.

Investigações: Anormalidades da função hepática.

Achados de Testes Laboratoriais

Em estudos clínicos controlados, alterações clínicas importantes nos parâmetros laboratoriais padrão foram raramente associadas à administração de losartana potássica + hidroclorotiazida. Hipercalemia (potássio sérico > 5,5 mEq/L) ocorreu em 0,7% dos pacientes; nesses estudos, porém, não foi necessária a descontinuação de losartana potássica + hidroclorotiazida em razão da hipercalemia. Raramente ocorreram elevações de ALT, em geral solucionadas com a descontinuação do tratamento.

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

10. SUPERDOSE

Não há informações específicas disponíveis sobre o tratamento da superdose com losartana potássica + hidroclorotiazida. O tratamento é sintomático e de suporte. O tratamento com losartana potássica + hidroclorotiazida deve ser descontinuado e o paciente deve ser cuidadosamente observado. As medidas sugeridas incluem indução de vômito se a ingestão for recente e correção da desidratação, do desequilíbrio eletrolítico, do coma hepático e da hipotensão por meio dos procedimentos de rotina.

losartana

Há pouca informação disponível com relação à superdose em seres humanos. As manifestações mais prováveis de superdose seriam hipotensão e taquicardia; poderia ocorrer bradicardia com a estimulação parassimpática (vagal). Se ocorrer hipotensão sintomática, tratamento de suporte deverá ser instituído. Nem a losartana nem o seu metabólito ativo podem ser removidos por hemodiálise.

hidroclorotiazida

Os sinais e sintomas mais comumente observados são aqueles causados pela depleção eletrolítica (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) e pela desidratação resultante de diurese excessiva. Se também for administrado um digitálico, a hipocalemia pode acentuar arritmias cardíacas. Não foi estabelecido o grau de remoção da hidroclorotiazida por hemodiálise.

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

DIZERES LEGAIS

MS: nº 1.0583.0887

Farm. Resp.: Dra. Maria Geisa P. de Lima e Silva

CRF-SP nº 8.082

Registrado por: GERMED FARMACÊUTICA LTDA.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08

Bairro Chácara Assay / Hortolândia - SP

CEP: 13.186-901- CNPJ: 45.992.062/0001-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
MANAUS/AM

Embalado por: EMS S/A
HORTOLÂNDIA- SP.

Ou

Fabricado e embalado por: EMS S/A
HORTOLÂNDIA/SP

J& - 80

006159

g

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC: 0800 – 7476000

www.germedpharma.com.br



JX

S

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
8/05/2017	0820739179	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 50mg + 12,5mg e 100mg + 25mg, em embalagens contendo 10, 14, 20, 28, 30, 60,90 (embalagem fracionável) e 450(embalagem hospitalar) comprimidos.
02/07/2018	0524802187	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimidos revestidos de 50mg + 12,5mg e 100mg + 25mg, em embalagens contendo 10, 14, 20, 28, 30, 60, 90 (embalagem fracionável) e 450 (embalagem hospitalar) comprimidos revestidos.
--	--	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/05/2017	0776595179	10506 - GENÉRICO - O - Modificação o Pós-Registro - CLONE	20/08/2018	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 50mg + 12,5mg em embalagens contendo 10, 14, 20, 28, 30, 60,90 (embalagem fracionável) e 450(embalagem hospitalar) comprimidos.

006160
99

[Handwritten signature]

006161
cg

X

8



celm 532

006162
9

INSTRUÇÕES DE USO

OPTIVE®

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Solução Oftálmica Estéril

A small, handwritten signature or mark in the bottom right corner of the page.

A small, handwritten mark or symbol in the bottom right corner of the page.



006163
eg

NOVA FÓRMULA

DUPLA AÇÃO: Maior hidratação e lubrificação da superfície ocular

optive®

Lubrificante Ocular

Solução Oftálmica Estéril

APRESENTAÇÃO

OPTIVE está acondicionado em frasco plástico conta-gotas contendo 2 ml, 5ml, 10ml ou 15ml de solução oftálmica estéril, para via de administração tópica ocular.

COMPOSIÇÃO

OPTIVE contém: carmelose sódica; glicerol; hialuronato de sódio; eritritol; ácido bórico; borato de sódio decahidratado; citrato de sódio diidratado; cloreto de potássio; cloreto de cálcio diidratado; cloreto de magnésio hexaidratado; Purite® (complexo de oxiclora) como conservante e água purificada.

As substâncias contidas na solução de **OPTIVE** lhe conferem características de solução muito próximas da lágrima natural e foram escolhidas para proporcionar máximo conforto para os olhos. Os componentes se combinam com as lágrimas do usuário para proporcionar melhora do desconforto ocular e também age como protetor contra as irritações oculares. O produto começa agir logo após a instilação.

A sinergia da combinação de polímeros encontrada na composição de **OPTIVE** promove a estabilização do filme lacrimal com maior tempo de permanência do colírio na superfície ocular e conseqüente melhora na hidratação¹. A fórmula combinada reduz significativamente a irritação da córnea quando comparada a lubrificantes oculares que apresentam os mesmos polímeros de forma isolada¹.

Handwritten signature or mark.



006164
cg

INDICAÇÕES

OPTIVE é uma formulação de dupla ação: lubrificante e hidratante da superfície ocular, a partir da combinação entre polímeros proporcionando alívio imediato e conforto prolongado contra a ardência, irritação, secura ocular, sensação de areia e corpo estranho que podem ser causados por poeira, fumaça, sol, vento, ar seco, ar condicionado.

OPTIVE age também como protetor contra as irritações oculares. Pode ser usado como re-umidificante durante o uso de lentes de contato para aliviar a secura, desconforto e irritação que podem estar associados com o uso de lentes.

OPTIVE também é indicado no pós-operatório de cirurgias de correção visual LASIK (laser assisted in-situ keratomileusis).

CONTRAINDICAÇÕES

OPTIVE é contraindicado para pacientes que apresentem alergia a qualquer um dos componentes da fórmula.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

OPTIVE não deve ser utilizado se a solução mudar de coloração ou tornar-se turva. A aplicação do lubrificante em geral não causa alterações da visão. Caso ocorra leve borramento da visão logo após a aplicação, recomenda-se aguardar até que a visão retorne ao normal antes de dirigir veículos ou operar máquinas. Se for utilizar este produto concomitantemente com outras formulações oculares, aguarde um intervalo de 5 minutos entre as aplicações de cada formulação. Em caso de dor ocular, alterações da visão, irritação e vermelhidão ocular persistentes, ou se os sintomas piorarem ou persistirem, recomenda-se que o uso do produto seja descontinuado e que se procure orientação médica.

Manter fora do alcance de crianças.

A handwritten signature or mark in the bottom right corner of the page.

A small handwritten mark or symbol in the bottom right corner of the page.



006165

eg

MODO DE USO

OPTIVE é um lubrificante límpido e incolor, e deve ser usado exclusivamente nos olhos. Não utilizar **OPTIVE** caso haja sinais de violação e/ou danificações do frasco ou da embalagem. Não encostar a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do frasco e da solução. Delicadamente, puxar a pálpebra inferior para baixo até formar uma pequena bolsa.

Aplicar 1 a 2 gotas nos olhos, tantas vezes quantas necessárias. Se usado para os cuidados do pós operatório, recomenda-se que o paciente siga as instruções do seu médico. Para amortecer as lentes, pingar uma gota sobre a mesma antes de colocar nos olhos. Fechar bem o frasco depois de usar. **OPTIVE** é geralmente bem tolerado, podendo causar borramento temporário da visão após a instilação, devido à sua viscosidade.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

OPTIVE não requer condições especiais para armazenamento, deve ser conservado antes ou depois de aberto, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°). O prazo de validade de 24 meses encontra-se impresso na embalagem externa. Não utilize após a data de vencimento. Após aberto, válido por 120 dias.

Produto Estéril pelo Método de Filtração.

Farm. Resp.: Dr. Alexandre Eguti Terada

CRF-SP nº 40.492

Registro ANVISA nº 80143600086

A small, stylized handwritten mark or signature.

A small, stylized handwritten mark or signature.



006166

cg



Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

Registrado por: **Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.**

Av. Dr. Cardoso de Melo, 1855

Bloco 1 - 13º andar - Vila Olímpia

São Paulo - CEP 04548-005

CNPJ: 43.426.626/0001-77

Fabricado por: **Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda.**

Guarulhos, São Paulo

Indústria Brasileira

® Marcas Registradas de Allergan, Inc.

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-14-407

Discagem Direta Gratuita

¹ Chen W; Eye Hospital, Wenzhou Medical College; Evaluation of a Novel Artificial Tear in the Prevention and Treatment of Dry Eye in an Animal Model

© 2016 Allergan, Inc.

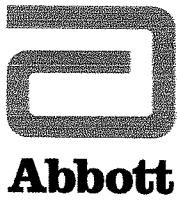
CCDS V 4.0 – May 2013_V. RA02_16

JB

006167
g

JK

//



006168
eg
item 534

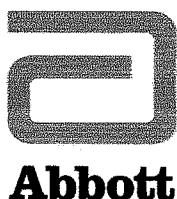
Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

REVOC[®]
maleato de fluvoxamina

**ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL
LTDA.**
comprimidos revestidos
50mg e 100mg

A small, handwritten signature or mark in the bottom right corner of the page.



006169
eg
Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

REVOC

maleato de fluvoxamina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

REVOC (maleato de fluvoxamina) comprimido revestido de 50 mg: embalagem com 8 e 30 comprimidos.

REVOC (maleato de fluvoxamina) comprimido revestido de 100 mg: embalagem com 30 e 60 comprimidos revestidos

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO* ACIMA DE 8 ANOS

*apenas para o tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de REVOC 50mg contém:

maleato de fluvoxamina 50 mg

Excipientes: manitol, amido, amido pré-gelatinizado, estearilfumarato de sódio, dióxido de silício, hipromelose, macrogol 6000, talco, dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de REVOC 100mg contém:

maleato de fluvoxamina 100 mg

Excipientes: manitol, amido, amido pré-gelatinizado, estearilfumarato de sódio, dióxido de silício, hipromelose, macrogol 6000, talco, dióxido de titânio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

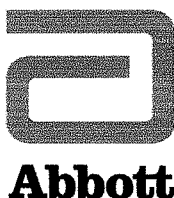
Este medicamento é destinado ao tratamento da depressão maior, dos sintomas do transtorno depressivo e dos sintomas do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia terapêutica de maleato de fluvoxamina no tratamento da depressão foi claramente estabelecida em estudos clínicos controlados com placebo^{1,2}, antidepressivos tricíclicos³⁻⁸, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) como a paroxetina^{9,10}, fluoxetina¹¹, sertralina^{12,13} e citalopram¹⁴ e com inibidor da recaptção da serotonina e da noradrenalina, como a venlafaxina¹⁵.

Além disso, também foi demonstrada a eficácia terapêutica de maleato de fluvoxamina no tratamento da depressão associada à ansiedade^{16,17,18}, da depressão recorrente¹⁹ e da depressão psicótica^{20,21}.

A eficácia terapêutica de maleato de fluvoxamina no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo foi demonstrada em estudos clínicos controlados com o placebo^{22,23}, com a clomipramina^{24,25,26} e com paroxetina e citalopram²⁷.



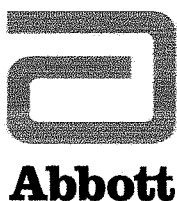
006170
eg

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

A eficácia terapêutica de maleato de fluvoxamina no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo em crianças e adolescentes foi demonstrada em estudo clínico aberto²⁸ e estudos clínicos controlados com placebo^{29,30}.

Referências bibliográficas

1. PORRO, V.; FIORENZONI, S.; MENGA, C. et al. Single-blind comparison of the efficacy of fluvoxamine versus placebo in patients with depressive syndrome. *Current Therapeutic Research*, 1988. v. 43, p. 621-629.
2. CONTI, L.; DELL'OSSO, L.; RE, F. et al. Fluvoxamine maleate: double-blind clinical trial versus placebo in hospitalized depressed-patients. *Current Therapeutic Research*. 1988. v. 43, p. 468-480.
3. GUELF, J.D.; FREYFUS, I. F.; PICHOT et al. Fluvoxamine and imipramine: results of a long-term controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*. 1987. v. 2, p. 103-109.
4. FEIGNER, J.; BOYER, W.; MEREDITH, C. H.; et al. A placebo-controlled in patient comparison of fluvoxamine maleate and imipramine in major depression. *International Clinical Psychopharmacology*. 1989. v. 4, p. 239-244.
5. OTTEVANGER, E.A. Fluvoxamine and clomipramine in severely depressed hospitalized patients: a randomized, double-blind study. *L'Encephale*. 1995. v. 21, p. 317-321.
6. GUELF, J.D.; SUTET, P. Long-term study of fluvoxamine versus clomipramine. *Clinical Neuropharmacology*. 1992. v. 15 (Suppl 1), p. 331B.
7. HARRIS, B.; SZULECKA, T.K.; ANSTEE, J. A. Fluvoxamine versus amitriptyline in depressed hospital out-patients: a multicentre double-blind comparative trial. *British Journal of Clinical Research*. 1991. v. 2, p. 89-99.
8. REMICK, R. A.; REESAL, R.; OAKANDER, M. et al. Comparison of fluvoxamine and amitriptyline in depressed outpatients. *Current Therapeutic Research*. 1994. v. 55, p. 243-250.
9. ANSSEAU, M.; GABRIELS. A.; LOYENS, J. et al. Controlled comparison of paroxetine and fluvoxamine in major depression. *Human Psychopharmacology*. 1994. v. 9, p. 329-336.
10. KIEV, A.; FEIGER, A. A double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997. v. 58, p. 146-152.
11. RAPAPORT, M.; COCCARO, E.; SHELINE, Y. et al. A comparison of fluvoxamine and fluoxetine in the treatment of major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1996. v. 16, p. 373-378.
12. NEMEROFF, C. B.; NINAN, P. T.; BALLENGER, J. C. et al. Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients. *Depression*. 1995. v. 3, p. 163-169.
13. FRANCHINI, L.; GASPERINI, M.; PEREZ, J. et al. A double-blind study of long-term treatment with sertraline or fluvoxamine for prevention of highly recurrent unipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997. v. 58, p. 104-107.
14. HAFMANS, P. M.; TIMMERMAN, L.; HOOGDUIN, C. A. et al. Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatient: a double blind, multicentre study. *International Clinical Psychopharmacology*. 1996. v. 11, p. 157-164
15. ZANARDI, R.; FRANCHINI, L.; SERRETI, A. et al. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double blind controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2000. v. 61, p. 26-30.
16. NUTT, D. Management of patients with depression associated with anxiety symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997. v. 58 (Suppl 8), p. 11-16.
17. HOUCK, C. An open label pilot study of fluvoxamine for mixed anxiety depression. *Psychopharmacology Bulletin*. 1998. v. 34, p. 225-227.
18. LAWS, D.; ASHORD, J. J.; ANSTEE, J. A. A multicentre double blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. *Acta Psychiatrica Scandinavia*. 1990. v. 81, p. 185-189.
19. TERRA, J. L.; MONTGOMERY, S. A. Fluvoxamine prevents recurrence of depression: Results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*. 1998. v. 13, p. 55-62.

006171
CG

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

20. GATTI, F.; BELLINI, L.; GASPERINI, M. et al. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *American Journal of Psychiatry*. 1996. v. 153, p. 414-416.
21. ZANARDI, R.; FRANCHINI, L.; GASPEINI, M. et al. Long term treatment of psychotic delusional depression with fluvoxamine an open pilot study. *International Clinical Psychopharmacology*. 1997. v. 12, p. 195-197.
22. GREIST, J. H.; JENIKE, M. A.; ROBINSON, D.; et al. A. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Clinical Research*. 1995.v. 7, p.195-204.
23. GOODMAN, W. K.; KOZAK, M. J.; LIEBOWITZ, M.; et al. Treatment of obsessive compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre double blind placebo controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*. 1996. v. 11, p. 21-29.
24. KORAN, L. M.; MCELROY, S. L.; DAVIDSON, J. R. T. et al. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1996. v. 16, p. 121-129.
25. MILANFRANCHI, A.; RAVAGLI, S.; LENSI, P. et al. A double-blind study of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 1997. v. 12, p. 131-136.
26. MUNDO, E.; ROUILLON, F.; FIGUERA, M. L. et al. Fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: similar efficacy but superior tolerability in comparison with clomipramine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, submitted.
27. MUNDO, E.; BIANCHI, L.; BELLODI, L. Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1997 v. 17(4), p. 267-271.
28. APTER, A.; RATZONI, G.; KING, R.A.; et al. Fluvoxamine open-label treatment of adolescent in patients with obsessive-compulsive disorder or depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; v 33, p 342-348.
29. RIDDLE, M. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents. *British Journal of Psychiatry*, 1988; 35 (Suppl), p 91-96.
30. RIDDLE, M.A.; REEVE, E. A.; YARYURA, J. A.; et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001; 40(2), p 222-229.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Estudos de ligação em receptores demonstraram que fluvoxamina é um potente inibidor da recaptação da serotonina *in vitro*, assim como *in vivo*, e tem uma afinidade mínima por subtipos de receptores de serotonina. Assim, sua capacidade de ligação aos receptores alfa-adrenérgicos, beta-adrenérgicos, histaminérgicos, muscarínicos, colinérgicos ou dopaminérgicos é pouco significativa.

Fluvoxamina tem alta afinidade pelos receptores sigma-1, onde atua como agonista em doses terapêuticas.

Farmacocinética

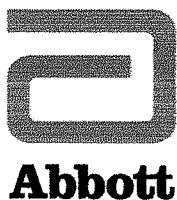
Absorção

A fluvoxamina é completamente absorvida após administração oral. A concentração plasmática máxima é atingida 3 a 8 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta média é de 53%, devido ao metabolismo de primeira passagem.

A farmacocinética da fluvoxamina não é alterada pela ingestão concomitante de alimentos.

O tempo médio estimado para início da ação farmacológica de maleato de fluvoxamina é de cerca de duas semanas.

Distribuição



006172
cg

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

In vitro, a ligação da fluvoxamina às proteínas plasmáticas é de 80%. O volume de distribuição em humanos é de 25 L/kg.

Metabolismo

Fluvoxamina é extensivamente metabolizada no fígado. Embora a CYP2D6 seja a principal isoenzima envolvida no metabolismo *in vitro* da fluvoxamina, as concentrações plasmáticas de metabolizadores fracos de CYP2D6 não são muito mais altas do que as de metabolizadores mais extensos.

A média da meia-vida plasmática é de, aproximadamente, 13 a 15 horas após uma dose única, e discretamente maior (17 a 22 horas) durante a administração de doses repetidas.

Os níveis plasmáticos de equilíbrio são geralmente atingidos dentro de 10 a 14 dias.

Fluvoxamina sofre extensa metabolização hepática, principalmente por via de desmetilação oxidativa, produzindo pelo menos nove metabólitos, que são excretados pelos rins. Os dois principais metabólitos não têm atividade farmacológica significativa. É improvável que outros metabólitos sejam farmacologicamente ativos.

Fluvoxamina é um potente inibidor da CYP1A2 e CYP2C19. Uma inibição moderada foi observada para a CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4.

A fluvoxamina apresenta farmacocinética linear de dose única. As concentrações de fluvoxamina no estado de equilíbrio (*steady state*) são mais altas do que as calculadas a partir de dados de dose única e esse aumento desproporcional é mais pronunciado com doses diárias maiores.

Grupos de pacientes especiais

A farmacocinética de maleato de fluvoxamina é similar em adultos saudáveis, pacientes idosos e pacientes com insuficiência renal. O metabolismo do maleato de fluvoxamina é alterado nos pacientes com doença hepática.

As concentrações plasmáticas de maleato de fluvoxamina no estado de equilíbrio (*steady state*) são duas vezes maiores em crianças de 6 a 11 anos do que em adolescentes com idade entre 12 e 17 anos. As concentrações plasmáticas em adolescentes são similares às dos adultos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao maleato de fluvoxamina ou a qualquer excipiente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para o tratamento de depressão em pacientes com menos de 18 anos.

Este medicamento é contraindicado para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo em pacientes com menos de 8 anos.

É contraindicada a administração concomitantemente de maleato de fluvoxamina com tizanidina e inibidores da monoamino-oxidase (iMAOs).

O tratamento com maleato de fluvoxamina pode ser iniciado:

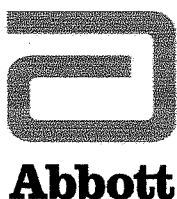
- duas semanas após a descontinuação de iMAO irreversível, ou
- um dia após a descontinuação de iMAO reversível (por exemplo, moclobemida, linezolida).

Deve haver um intervalo de pelo menos uma semana entre o término do tratamento com maleato de fluvoxamina e o início do tratamento com qualquer iMAO.

REVOC não deve ser utilizado em combinação com ramelteon e pimozida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com história de tentativa ou de ideação suicida ou piora da condição clínica: depressão é associada a um elevado risco de pensamentos suicidas, autoagressões e tentativas de suicídio. O risco persiste até que ocorra uma remissão significativa. Como esta pode não ocorrer durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que ocorra tal melhora.



006173

29

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

A experiência clínica geral mostra que o risco de comportamentos relacionados ao suicídio pode aumentar nos estágios iniciais da recuperação.

Outras condições psiquiátricas para as quais a fluvoxamina é prescrita também podem ser associadas a um risco aumentado de eventos suicidas. Adicionalmente, estas condições podem estar correlacionadas à depressão grave. Portanto, durante o tratamento de pacientes com outras condições psiquiátricas, estes devem ser cuidadosamente monitorados.

Pacientes com história de eventos suicidas ou grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento são conhecidos por apresentar risco aumentado de desenvolver ideação ou tentativas de suicídio, e devem receber acompanhamento cuidadoso durante o tratamento.

Deve-se realizar acompanhamento contínuo dos pacientes, em particular aqueles sob alto risco, no início do tratamento ou após alterações nas doses do medicamento.

Pacientes e responsáveis pelos pacientes durante o tratamento devem ser informados para monitorar qualquer sinal de piora clínica do paciente, de comportamento ou ideação suicida ou mudança comportamental e orientados a procurar orientação médica imediata na presença desses sintomas.

Uso em crianças e adolescentes: fluvoxamina não deve ser utilizada no tratamento de crianças e/ou adolescentes com menos de 18 anos, exceto em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo. Devido à falta de experiência clínica, o uso de fluvoxamina em crianças para o tratamento de depressão não pode ser recomendado. Comportamentos suicidas (ideação e tentativas de suicídio) e hostilidade (predominantemente agressividade, comportamento de oposição e raiva) foram mais frequentemente observados em estudos clínicos com crianças e adolescentes tratados com medicamentos antidepressivos em comparação com os tratados com placebo. Se, com base nas necessidades clínicas, for tomada a decisão de implementar o tratamento, o paciente deverá ser cuidadosamente monitorado para o surgimento de comportamentos suicidas.

Dados de segurança em longo prazo em crianças e adolescentes com relação ao crescimento, maturação e desenvolvimento cognitivo e comportamental são desconhecidos.

Adultos jovens (18 a 24 anos): uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo de medicamentos antidepressivos realizados com adultos que apresentavam alterações psiquiátricas demonstrou um aumento no risco de desenvolvimento de comportamentos suicidas a pacientes que receberam antidepressivos, quando comparados a pacientes com menos de 25 anos que recebiam placebo.

Uso em pacientes idosos: estudos realizados em pacientes idosos que recebiam doses diárias normais não mostraram diferenças clinicamente significativas em relação aos pacientes de outras faixas etárias. Contudo, recomenda-se que a titulação ascendente da dose seja mais lenta no paciente idoso e que o ajuste de dose seja sempre realizado com cautela.

Acatisia/inquietação psicomotora: o uso de fluvoxamina tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia caracterizada por uma subjetivamente desagradável ou angustiante inquietação e pela necessidade de se movimentar com frequência, acompanhada da dificuldade em permanecer parado ou sentado. Este efeito geralmente ocorre durante as primeiras semanas de tratamento. Em pacientes que desenvolvem estes sintomas, o aumento na dose pode ser prejudicial.

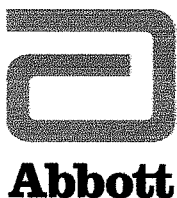
Pacientes com insuficiência renal ou hepática: pacientes com insuficiência hepática ou renal devem receber inicialmente doses mais baixas e ser cuidadosamente monitorados.

O tratamento com maleato de fluvoxamina foi raramente associado a um aumento de enzimas hepáticas, geralmente acompanhado por sintomas clínicos. Nestes casos, o tratamento deve ser descontinuado.

Pacientes com distúrbios no Sistema Nervoso: embora em estudos com fluvoxamina em animais não se tenha observado propriedades pró-convulsivantes, recomenda-se cautela quando o produto for administrado em pacientes

S.

S.



006174

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

com história de distúrbios convulsivos. O maleato de fluvoxamina deve ser evitado por pacientes com epilepsia não controlada e os pacientes com epilepsia controlada devem ser cuidadosamente monitorados. O tratamento com fluvoxamina deve ser descontinuado se ocorrerem convulsões ou se a frequência das convulsões aumentar.

Em raras ocasiões, o desenvolvimento da síndrome da serotonina ou de sintomas da síndrome neuroléptica maligna foi relatado como evento associado ao tratamento com fluvoxamina, particularmente quando em combinação com outras drogas serotoninérgicas e/ou neurolépticas. Como estas síndromes podem resultar em condições potencialmente ameaçadoras à vida, o tratamento com fluvoxamina deve ser descontinuado se tais eventos (caracterizados por concomitância de sintomas, tais como hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade involuntária com possíveis variações dos sinais vitais, alterações mentais, incluindo confusão, irritabilidade, extrema agitação, evoluindo para delírio e coma) ocorrerem e deve ser iniciado um tratamento sintomático de apoio.

Pacientes com distúrbios nutricionais ou de metabolismo: assim como com outros inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), hiponatremia foi raramente relatada e parece ser reversível com a descontinuação de fluvoxamina. Alguns casos ocorreram possivelmente devido à síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético. A maioria dos dados está associada a pacientes idosos.

O controle glicêmico pode ser afetado (hiperglicemia, hipoglicemia e baixa tolerância à glicose), especialmente nos estágios iniciais do tratamento. Quando fluvoxamina for administrada em pacientes com conhecido histórico de diabetes mellitus, a dose de medicamentos hipoglicemiantes pode precisar ser ajustada.

Náusea, algumas vezes acompanhada de vômito, é o efeito colateral mais frequentemente observado durante o tratamento com fluvoxamina. Entretanto, sua ocorrência geralmente diminui nas duas primeiras semanas de tratamento.

Alterações oculares: midríase foi reportada na associação com ISRSs como a fluvoxamina. Portanto, deve-se ter atenção ao prescrever fluvoxamina para pacientes que apresentem a pressão intraocular aumentada ou que tenham maior risco de glaucoma agudo de ângulo estreito.

Alterações hematológicas: existem dados sobre a ocorrência de anormalidades cutâneo-hematológicas tais como equimoses e púrpura, além de outras manifestações hemorrágicas como sangramento gastrointestinal ou sangramento ginecológico associado ao uso de ISRSs. É recomendado cuidado em pacientes que tomam ISRSs, particularmente em pacientes idosos e pacientes em uso concomitante de substâncias que afetam a função plaquetária (como por exemplo, antipsicóticos atípicos e fenotiazínicos, a maioria dos antidepressivos tricíclicos - ADTs, ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs) ou substâncias que aumentam o risco de sangramento, assim como em pacientes predispostos (por exemplo, trombocitopenia ou doenças da coagulação) ou com história de problemas sanguíneos.

Alterações cardíacas: quando administrados concomitantemente com fluvoxamina, as concentrações plasmáticas de terfenadina, astemizol ou cisaprida podem sofrer um aumento, resultando em risco aumentado de prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma ou de *Torsade de Pointes*. Por isso, fluvoxamina não deve ser administrada concomitantemente com essas substâncias.

A fluvoxamina pode provocar uma discreta diminuição na frequência cardíaca (2 a 6 batimentos por minuto).

Terapia eletroconvulsiva: a experiência clínica da administração concomitante de maleato de fluvoxamina e terapia eletroconvulsivante é limitada, portanto é aconselhável cautela.

Reações de descontinuação: é possível que algumas reações ocorram quando o tratamento com fluvoxamina for descontinuado, embora evidências pré-clínicas e clínicas sugiram que o tratamento não cause dependência. Os sintomas mais comumente reportados associados à descontinuação do tratamento incluem: vertigem, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia, distúrbios visuais e sensação de choques elétricos), distúrbios do sono (incluindo insônia e sonhos intensos), agitação, irritabilidade, confusão, instabilidade emocional, cefaleia, náusea e/ou vômito,

006175
29

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

diarreia, sudorese, palpitação, tremor e ansiedade. Geralmente, estes eventos são leves a moderados e são autolimitados; entretanto em alguns pacientes eles podem ser severos e/ou prolongados. Eles geralmente ocorrem nos primeiros dias da descontinuação do tratamento. Portanto, é aconselhado que a fluvoxamina seja gradualmente retirada quando da descontinuação do tratamento, de acordo com a necessidade do paciente.

Mania/Hipomania: fluvoxamina deve ser usada com cautela em pacientes com história de mania/hipomania. O tratamento com fluvoxamina deve ser descontinuado em qualquer paciente que desencadeie uma fase de mania.

Gravidez e lactação:

Categoria de risco C.

Dados epidemiológicos sugerem que o uso de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs) durante a gestação, particularmente no final da gestação, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente (HPP) em recém-nascidos. O risco observado foi de aproximadamente 5 casos em 1000 gestações. Na população em geral ocorrem de 1 a 2 casos de HPP em recém-nascidos a cada 1000 gestações.

Fluvoxamina não deve ser usada durante a gravidez a não ser que a condição clínica da mulher necessite do tratamento com fluvoxamina.

Foram relatados casos isolados de sintomas de descontinuação da medicação em recém-nascidos de mulheres que receberam fluvoxamina no final da gravidez. Alguns recém-nascidos apresentaram dificuldades respiratórias e/ou alimentares, convulsões, instabilidade da temperatura, hipoglicemia, tremores, alteração do tônus muscular, agitação, cianose, irritabilidade, letargia, sonolência, vômito, dificuldade de dormir e choro constante após exposição à ISRSs no terceiro trimestre da gestação e necessitaram de hospitalização prolongada.

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

Amamentação: a fluvoxamina é excretada no leite materno em pequenas quantidades. Portanto, o medicamento não deve ser utilizado pela mulher que amamenta.

Fertilidade: estudos de toxicidade reprodutiva em animais mostraram que fluvoxamina prejudica a fertilidade feminina e masculina. A relevância desses achados para humanos é desconhecida.

O maleato de fluvoxamina não deve ser usado em pacientes com intenção de engravidar a não ser que a condição clínica da paciente necessite do tratamento com fluvoxamina.

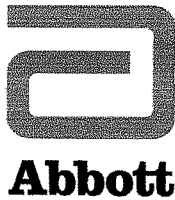
Carcinogênese e mutagênese: não há evidência de carcinogenicidade ou mutagenicidade com uso de fluvoxamina.

Fertilidade e toxicidade reprodutiva: estudos em animais demonstraram comprometimento da fertilidade, aumento de morte embriofetal e diminuição do peso corporal fetal na exposição de fluvoxamina excedendo a dose máxima recomendada para humanos em duas vezes. Além disso, um aumento da incidência de morte perinatal em estudos pré e pós-natal foi observado.

Dependência física e psicológica: foi estudado em modelo primata não-humano, o potencial para abuso, tolerância e dependência física. Nenhuma evidência de dependência foi encontrada.

Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas: doses até 150 mg de fluvoxamina não influenciam ou influenciam de forma negligenciável a habilidade de dirigir e operar máquinas. A fluvoxamina, em voluntários saudáveis, não afeta a habilidade psicomotora associada à condução de veículos e operação de maquinário. No entanto, foi relatada sonolência durante o tratamento com fluvoxamina. Desse modo, é recomendada cautela até ser determinada uma resposta individual ao medicamento.

A handwritten signature or mark in the bottom right corner of the page.



006176

eg

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da monoamino-oxidase: fluvoxamina não deve ser utilizada em combinação com iMAOs, incluindo linezolida, devido ao risco da síndrome serotoninérgica.

Efeito da fluvoxamina no metabolismo oxidativo de outras drogas: fluvoxamina pode inibir o metabolismo de drogas metabolizadas por certas isoenzimas do citocromo P450 (CYPs). Uma forte inibição da CYP1A2 e CYP2C19 é demonstrada em estudos *in vitro* e *in vivo*. CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4 são inibidas em um menor grau.

Drogas amplamente metabolizadas por estas isoenzimas podem resultar em elevadas/baixas (por exemplo, casos de produtos como clopidogrel) concentrações plasmáticas da substância ativa/metabólitos quando coadministradas com maleato de fluvoxamina. A terapia concomitante de maleato de fluvoxamina e essas drogas deve ser iniciada ou ajustada para a menor *versus* maior dose de seus intervalos. A concentração plasmática, efeitos ou efeitos adversos da coadministração dessas drogas devem ser monitorados e suas dosagens devem ser reduzidas ou aumentadas se necessário. Isto é particularmente relevante para drogas com um índice terapêutico estreito.

Ramelteon: Administrou-se comprimidos de 100 mg de maleato de fluvoxamina, duas vezes ao dia por 3 dias previamente ao início da coadministração com ramelteon 16 mg, a ASC de ramelteon sofreu um aumento de aproximadamente 190 vezes e a C_{max} de aproximadamente 70 vezes quando em comparação com a administração isolada de ramelteon.

Compostos com índice terapêutico estreito: a coadministração de maleato de fluvoxamina e fármacos com o índice terapêutico estreito (como tacrina, teofilina, metadona, mexiletina, fenitoína, carbamazepina e ciclosporina) deve ser cuidadosamente monitorada quando estes fármacos são metabolizados exclusivamente ou por uma combinação de CYPs inibidas pela fluvoxamina.

Se necessário, o ajuste de dose é recomendado.

Devido ao estreito índice terapêutico de pimozida e sua conhecida capacidade de prolongar o intervalo QT, o uso concomitante de pimozida e maleato de fluvoxamina é contraindicado.

Antidepressivos tricíclicos e neurolépticos: relatou-se um aumento nos níveis plasmáticos, anteriormente estáveis, dos antidepressivos tricíclicos (por exemplo: clomipramina, imipramina e amitriptilina) e neurolépticos (por exemplo: clozapina, olanzapina e quetiapina), largamente metabolizados através do citocromo P450 1A2, quando usados em combinação com fluvoxamina. Deve-se considerar uma diminuição na dose desses medicamentos se for iniciado o tratamento com fluvoxamina.

Benzodiazepínicos: é provável que o nível plasmático dos benzodiazepínicos oxidativamente metabolizados (por exemplo: triazolam, midazolam, alprazolam e diazepam) estejam elevados quando há a coadministração com fluvoxamina. A dose destes benzodiazepínicos deve ser reduzida durante a coadministração com fluvoxamina.

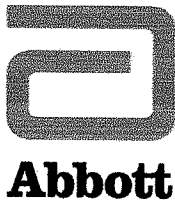
Casos de aumento da concentração plasmática: os níveis plasmáticos de ropinirol podem aumentar quando combinado com maleato de fluvoxamina, podendo aumentar o risco de superdose. Assim sendo, recomenda-se vigilância e redução na posologia de ropinirol durante tratamento com fluvoxamina e após sua interrupção.

Como os níveis plasmáticos de propranolol aumentam quando usado em combinação com fluvoxamina, pode ser necessário reduzir a dose de propranolol.

Quando maleato de fluvoxamina foi administrado concomitantemente com varfarina, a concentração plasmática de varfarina aumentou significativamente e houve prolongamento do tempo de protrombina (TP).

Casos de aumento de efeitos adversos: casos isolados de toxicidade cardíaca foram reportados quando fluvoxamina foi combinada com tioridazina.

X



006177

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Os níveis plasmáticos de cafeína estão propensos a aumentarem durante a coadministração com fluvoxamina. Portanto, pacientes que consomem grandes quantidades de bebidas contendo cafeína devem diminuir a ingestão quando fluvoxamina é administrada e efeitos adversos (como tremor, palpitação, náusea, inquietação, insônia) são observados.

Terfenadina, astemizol, cisaprida e sildenafil.

Suco de toranja: existe um relato, em estudo com voluntários sadios, de aumento da exposição sistêmica à fluvoxamina devido à administração conjunta com suco de toranja, que inibe a ação da CYP3A4 e da glicoproteína P.

Glicuronidação: fluvoxamina não influencia nos níveis plasmáticos de digoxina.

Excreção renal: fluvoxamina não influencia nos níveis plasmáticos de atenolol.

Interações farmacodinâmicas: os efeitos serotoninérgicos de fluvoxamina podem ser aumentados quando utilizada em combinação com outros agentes serotoninérgicos (incluindo triptanos, tramadol, ISRSs e preparações com *Hypericum perforatum*).

Fluvoxamina tem sido utilizada em combinação com lítio, no tratamento de pacientes com depressão grave resistente à medicação. Contudo, o lítio (e possivelmente, o triptofano) aumenta os efeitos serotoninérgicos de fluvoxamina. Esta associação deve ser utilizada com cautela em pacientes com depressão grave resistente a medicação.

Em pacientes que usam concomitantemente anticoagulantes orais e fluvoxamina, o risco de hemorragia pode aumentar e por isso devem ser cuidadosamente monitorados.

Assim como ocorre com outras substâncias psicotrópicas, os pacientes devem ser avisados para evitar a ingestão de álcool enquanto administrarem fluvoxamina.

Testes laboratoriais: não existe relato de interferência na precisão dos resultados de testes laboratoriais (testes de coagulação, dosagens bioquímicas e hormonais) durante tratamento com fluvoxamina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservarem temperatura ambiente (15-30°C). Proteger da luz.

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa.

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

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

REVOC 50 mg: comprimidos revestidos, redondos, biconvexos e brancos ou quase brancos.

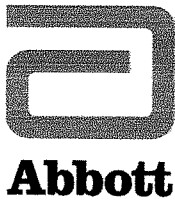
REVOC 100 mg: comprimidos revestidos, ovais, biconvexos, brancos ou quase brancos.

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



006178

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Administrar por via oral.
Os comprimidos de REVOC devem ingeridos com água.
Os comprimidos podem ser divididos em duas partes iguais.

POSOLOGIA

Depressão

A dose inicial recomendada é de 50 mg ou 100 mg, dose única, ao anoitecer. Recomenda-se aumentar a dose gradualmente, até atingir a dose eficaz. A dose eficaz diária geralmente é de 100 mg, entretanto esta deve ser ajustada de acordo com a resposta individual do paciente. Têm sido administradas doses de até 300 mg ao dia. Recomenda-se que doses totais diárias acima de 150 mg sejam administradas em doses divididas. De acordo com as recomendações da OMS, o tratamento com medicamentos antidepressivos deve continuar por pelo menos 6 meses após a recuperação de um episódio depressivo. É recomendada uma dose única diária de 100 mg de fluvoxamina para prevenção de recorrência da depressão.

Transtorno obsessivo-compulsivo

A dose inicial recomendada é de 50 mg ao dia por 3-4 dias. A dose eficaz diária geralmente varia entre 100 mg e 300 mg ao dia. A dose deve ser aumentada gradualmente até se atingir a dose eficaz, sendo a dose máxima diária recomendada de 300 mg, para adultos e 200 mg para crianças a partir de 8 anos e/ou adolescentes. Doses até 150 mg podem ser administradas como dose única, de preferência ao anoitecer. Recomenda-se que doses totais diárias acima de 150 mg sejam administradas divididas em 2 a 3 doses. Se for obtida uma boa resposta terapêutica, o tratamento pode continuar na dose ajustada para o paciente. Se não houver melhora dentro de 10 semanas, o tratamento com fluvoxamina deve ser reavaliado. Embora ainda não haja estudos sistemáticos determinando por quanto tempo deve-se continuar o tratamento com fluvoxamina, o transtorno obsessivo-compulsivo é uma condição crônica e é razoável considerar a continuidade do tratamento por mais de 10 semanas em pacientes responsivos. O ajuste da dose deve ser cuidadoso e individualizado para cada paciente, a fim de manter o paciente com a menor dose eficaz. A necessidade do tratamento deve ser reavaliada periodicamente. Alguns médicos sugerem psicoterapia comportamental concomitante para os pacientes responsivos à farmacoterapia.

Sintomas de abstinência observados na descontinuação de fluvoxamina

A descontinuação abrupta deve ser evitada. Quando parar o tratamento com fluvoxamina, a dose deve ser gradualmente reduzida por um período de no mínimo uma ou duas semanas para reduzir o risco de reações de abstinência. Caso ocorram sintomas intoleráveis devido à diminuição da dose ou após a descontinuação do tratamento, retornar a dose para a anteriormente prescrita pode ser considerada. Subsequentemente, o médico pode continuar a diminuição da dose, mas de forma mais gradual.

Insuficiência Hepática ou Renal: Pacientes com insuficiência hepática ou renal devem iniciar o tratamento com doses baixas e ser cuidadosamente monitorados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas, observadas nos estudos clínicos, nas frequências relacionadas abaixo, são geralmente associadas à própria patologia tratada, não sendo necessariamente relacionadas ao medicamento.

As frequências estão classificadas conforme o seguinte parâmetro:

Comum: entre 1% e 10%

Incomum: entre 0,1% e 1%

Rara: entre 0,01% e 0,1%

Não conhecida: não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis



006179

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Distúrbios endócrinos

Não conhecida: hiperprolactinemia, secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Distúrbios nutricionais e do metabolismo

Comum: anorexia.

Não conhecida: hiponatremia, ganho ou perda de peso.

Distúrbios psiquiátricos

Incomum: alucinação, confusão, agressão.

Rara: mania.

Não conhecida: casos de ideação e comportamentos suicidas têm sido reportados durante tratamento com fluvoxamina ou logo após descontinuação do tratamento.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: agitação, nervosismo, ansiedade, insônia, sonolência, tremor, cefaleia e vertigem.

Incomum: distúrbios extrapiramidais, ataxia.

Rara: convulsão.

Não conhecida: síndrome serotoninérgica, sintomas da síndrome neuroléptica maligna, acatisia/inquietação psicomotora, parestesia, disgeusia.

Distúrbios visuais

Não conhecida: glaucoma, midríase.

Distúrbios cardiovasculares

Comum: palpitação/taquicardia.

Distúrbios vasculares

Incomum: hipotensão (ortostática).

Não conhecida: hemorragia (por exemplo, hemorragia gastrointestinal, ginecológica, equimose e púrpura).

Distúrbios gastrointestinais

Comum: dor abdominal, constipação, diarreia, boca seca, dispepsia, náusea e vômito.

Distúrbios hepáticos

Raro: função hepática anormal.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos

Comum: hiperidrose.

Incomum: reações de hipersensibilidade cutânea (incluindo edema angioneurótico, erupção cutânea e prurido).

Raro: reações de fotossensibilidade.

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conectivo ou alterações ósseas

Incomum: artralgia e mialgia.

Não conhecida: fratura óssea (estudos epidemiológicos, principalmente conduzidos em pacientes que usam ISRSs e TCAs com 50 anos ou mais, mostram um risco aumentado de fraturas ósseas. O principal mecanismo do risco é desconhecido).

Distúrbios renais e urinários

Não conhecida: alteração na micção (incluindo: retenção urinária, incontinência urinária, polaciúria, noctúria e enurese).

Distúrbios do sistema reprodutivo

Incomum: ejaculação anormal (retardada);

Rara: galactorreia.

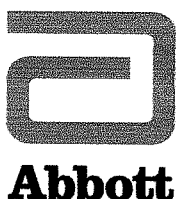
Não conhecida: anorgasmia, alterações menstruais (amenorreia, hipomenorreia, metrorragia, menorragia).

Distúrbios gerais e das condições de administração

Comum: astenia e mal-estar.

Não conhecida: síndrome de descontinuação do tratamento, incluindo síndrome neonatal de descontinuação do medicamento.

Ja



006180
eg

Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Sintomas observados na descontinuação do tratamento com maleato de fluvoxamina: a descontinuação da fluvoxamina (particularmente quando abrupta) comumente leva a sintomas da descontinuação. Portanto, é aconselhável que quando o tratamento com fluvoxamina não é mais necessitado, a descontinuação gradual da dose deve ser realizada.

Em caso de eventos adversos, notifique à empresa e ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa.index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os sintomas mais comuns incluem queixas gastrointestinais (náusea, vômito e diarreia), sonolência e vertigem. Eventos cardíacos (taquicardia, bradicardia e hipotensão), distúrbios da função hepática, convulsões e coma foram relatados.

A fluvoxamina apresenta uma larga margem de segurança de superdose. Desde a introdução do produto no mercado, dados de morte atribuídos à superdose de fluvoxamina têm sido extremamente raros. A dose mais alta documentada de ingestão de fluvoxamina por um paciente foi de 12g. Este paciente se recuperou totalmente apenas com o tratamento sintomático. Eventualmente, foram observadas complicações mais graves em casos de superdose intencional com fluvoxamina em associação com outros fármacos.

Tratamento

Não há antídoto específico para a fluvoxamina. No caso de superdose, o estômago deve ser esvaziado o mais depressa possível após a ingestão dos comprimidos e instituído tratamento sintomático. O uso repetido de carvão ativado, se necessário acompanhado de laxante osmótico, também é recomendado. É improvável o benefício da diálise ou da diurese forçada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.0553.0367

Farm. Resp.: Graziela Fiorini Soares
CRF-RJ nº 7475

Registrado e Importado por:
Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.
Rua Michigan, 735.
São Paulo - SP
CNPJ: 56.998.701/0001-16
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por:
Mylan Laboratories S.A.S.
Châtillon-sur-Chalaronne – França

Embalado por:
Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

A handwritten signature or mark in the bottom right corner of the page.

006181²⁹



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Rio de Janeiro – RJ
INDÚSTRIA BRASILEIRA

BU 04

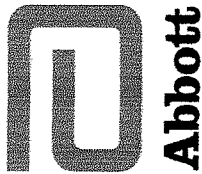
ABBOTT CENTER
Central de Relacionamento com o Cliente
0800 703 1050
www.abbottbrasil.com.br

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 21/08/2018.



[Handwritten mark]



Abbott Laboratórios do
Brasil Ltda
Rua Michigan, 735
São Paulo, Brasil
CEP: 04566-905
T: (11) 5536-7000
F: (11) 5536-7345

Histórico de alterações do texto de bula -- REVOC

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação da petição	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/08/2018	Versão atual	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula -- RDC 60/12	---	---	---	---	III) DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 8 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60
24/02/2017	0311802/17-9	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula -- RDC 60/12	---	---	---	---	Adequação a bula do medicamento de referência	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 8/30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30/60
01/02/2017	0174866/17-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula -- RDC 60/12	---	---	---	---	Submissão inicial no Bulário Eletrônico	VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 8/30 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30/60

006182
29

(Handwritten signatures)

006183
g

H S



ZODIAC

006184g

vitom 740

Condoflex[®]

**sulfato de glicosamina + sulfato
sódico de condroitina**

Pó oral

1,5g + 1,2mg

70 6

CONDROFLEX®**sulfato de glicosamina + sulfato sódico de condroitina****APRESENTAÇÕES**

Condروفlex 1,5g + 1,2g. Pó oral de 1,5 + 1,2 g. Embalagem com 7, 15 ou 30 sachês.

USO ORAL.**USO ADULTO.****COMPOSIÇÃO**

Cada sachê de CONDROFLEX® contém 1,5g de sulfato de glicosamina (equivalente a 1,884 g de sulfato sódico de glicosamina) e 1,2g de sulfato sódico de condroitina.

Excipientes: macrogol, bicarbonato de sódio, ácido cítrico anidro, sacarina sódica, ciclamato sódico, aspartamo e essência de limão (contém corantes de tartrazina e azul brilhante FCF).

INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

CONDROFLEX® é indicado no tratamento de artrose ou osteoartrite (doença degenerativa e inflamatória das articulações ou juntas) primária e secundária e suas manifestações.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

CONDROFLEX® é um medicamento que age sobre a cartilagem que reveste as articulações. O uso do medicamento por períodos superiores a 3 semanas demonstrou uma ação de proteção e de retardo do processo degenerativo e inflamatório da cartilagem, causando assim a diminuição da dor e da limitação dos movimentos que geralmente acontecem em doenças que atingem a cartilagem.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar CONDROFLEX® se apresentar uma das situações abaixo:

- alergia à glicosamina, condroitina ou a qualquer componente da formulação;
- durante a gravidez e lactação;
- fenilcetonúria;
- insuficiência renal severa (problemas nos rins).

Este medicamento está indicado somente para uso adulto.

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

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

Você deve usar CONDROFLEX® com cuidado se apresentar uma das situações abaixo:

- distúrbios gastrointestinais (na região do estômago e intestino);

- história de úlcera gástrica (no estômago) ou intestinal (no intestino);
- diabetes mellitus;
- problemas no sistema hematopoiético (sistema de produção do sangue) ou da coagulação sanguínea devido ao risco anticoagulante da condroitina;
- insuficiência renal leve a moderada, hepática ou cardíaca (problemas nos rins, fígado e coração).

Se você apresentar úlcera péptica (úlcera na mucosa do estômago ou duodeno) ou sangramento gastrointestinal durante o tratamento, informe imediatamente seu médico. Poderá ser necessária a suspensão do uso de CONDROFLEX®.

Você deve evitar ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento com CONDROFLEX®.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Gravidez

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

Informe o seu médico caso esteja amamentando.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Você deve utilizar CONDROFLEX® com cuidado e informar seu médico se estiver tomando os seguintes medicamentos: tetraciclínas, penicilina, cloranfenicol, diuréticos (como, por exemplo, hidroclorotiazida), anticoagulantes (como, por exemplo, varfarina e aspirina).

Você pode utilizar CONDROFLEX® juntamente com medicamentos analgésicos (para dor) ou anti-inflamatórios esteroidais (corticoides) e não-esteroidais (AINEs).

Informe ao seu médico 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?

CONDROFLEX® deve ser conservado em temperatura ambiente (15° - 30°C), protegido da luz e da umidade.

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

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

Características do medicamento

006187
dg

Granulado branco amarelado com pontos esverdeados contido em envelope de alumínio.

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?

CONDROFLEX® deve ser administrado por via oral.

Deve-se adicionar o conteúdo do sachê em um copo com água, aguardar entre 2 e 5 minutos e só então mexer com o auxílio de uma colher.

Posologia:

Tomar 1 sachê por dia ou segundo indicação médica.

A duração do tratamento fica a critério do médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

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

Caso haja esquecimento na tomada da dose diária, continuar o tratamento no dia seguinte e tomar apenas o conteúdo de um sachê por dia.

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

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

Os efeitos adversos mais comuns são desconforto gástrico, diarreia, náusea, prurido (coceira) e cefaleia (dor de cabeça). Estas reações geralmente são de intensidade leve a moderada.

Pode ocorrer o surgimento de reações alérgicas manifestadas como erupções na pele (rash).

Também foram verificadas reações incomuns como edema periférico (inchaço nas extremidades) e taquicardia (aumento dos batimentos cardíacos); reações raras como sonolência e insônia; reações leves como dispepsia (dificuldade de digestão), vômito, dor abdominal, constipação (prisão de ventre), azia e anorexia (marcada pela diminuição ou perda do apetite).

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

3
01

006188
cg

Não é conhecido antídoto específico para este medicamento. Em caso de superdose recomendam-se as medidas de suporte clínico e tratamento sintomático.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS - 1.2214.0069

Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP nº. 32.700

Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A.

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400

Pindamonhangaba – SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

Indústria Brasileira

SAC: 0800-166575



Código da bula BU_01_PA – código interno:349039.10

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (17/09/2014).

Histórico de Alteração da Bula²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas ²¹	Versões (VP/VPs) ²²	Apresentações relacionadas ²³
04/09/2013	0743598/13-3	10463- PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	15/08/2013	SUBMISSÃO INICIAL	VP/VPs 349039.09 e 349069.00	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40 e 60
17/09/2014	0774681/14-4	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	17/09/2014	Dizeres legais - alteração de responsável técnico	VP/VPs 349039.10	1,5 G + 1,2 G PO OR CT SACHES X 4, 135 G X 15, 30 e 7

²⁰ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do posicionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

²¹ Informar quais itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- APRESENTAÇÕES
- COMPOSIÇÃO
- PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESSE MEDICAMENTO?
- INDICAÇÕES
- RESULTADOS DE EFICÁCIA
- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- CONTRAINDICAÇÕES

681900



- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- POSOLOGIA E MODO DE USAR
- REAÇÕES ADVERSAS
- SUPERDOSE
- DIZERES LEGAIS

²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiveram suas bulas alteradas.

006190
cg

Handwritten signatures and initials.



ZODIAC

006191

cg

Condroflex[®]

**sulfato de glicosamina + sulfato
sódico de condroitina**

Cápsulas

500mg + 400mg

Handwritten initials/signature

006192
g

CONDROFLEX®

sulfato de glicosamina + sulfato sódico de condroitina

APRESENTAÇÕES

Condoflex 500mg + 400mg. Embalagem com 20, 40, 60 ou 90 cápsulas.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de CONDROFLEX® contém 500mg de sulfato de glicosamina (equivalente a 628 mg de sulfato sódico de glicosamina) e 400 mg de sulfato sódico de condroitina.

Excipientes: povidona K30, estearato de magnésio e álcool etílico (evapora durante a fabricação).

INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

CONDROFLEX® é indicado no tratamento de artrose ou osteoartrite (doença degenerativa e inflamatória das articulações ou juntas) primária e secundária e suas manifestações.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

CONDROFLEX® é um medicamento que age sobre a cartilagem que reveste as articulações. O uso do medicamento por períodos superiores a 3 semanas demonstrou uma ação de proteção e de retardo do processo degenerativo e inflamatório da cartilagem, causando assim a diminuição da dor e da limitação dos movimentos que geralmente acontecem em doenças que atingem a cartilagem.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar CONDROFLEX® se apresentar uma das situações abaixo:

- Alergia à glicosamina, condroitina ou a qualquer componente da formulação;
- Durante a gravidez e lactação;
- Fenilcetonúria;
- Insuficiência renal severa (problemas nos rins).

Este medicamento está indicado somente para uso adulto.

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

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Você deve usar CONDROFLEX® com cuidado se apresentar uma das situações abaixo:

- Distúrbios gastrointestinais (na região do estômago e intestino);
- História de úlcera gástrica (no estômago) ou intestinal (no intestino);

006193
CG

- Diabetes mellitus;
- Problemas no sistema hematopoiético (sistema de produção do sangue) ou da coagulação sanguínea devido ao risco anticoagulante da condroitina;
- Insuficiência renal leve a moderada, hepática ou cardíaca (problemas nos rins, fígado e coração).

Se você apresentar úlcera péptica (úlceras na mucosa do estômago ou duodeno) ou sangramento gastrointestinal durante o tratamento, informe imediatamente seu médico. Poderá ser necessária a suspensão do uso de CONDROFLEX®.

Você deve evitar ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento com CONDROFLEX®.

Gravidez

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

Informe o seu médico caso esteja amamentando.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Você deve utilizar CONDROFLEX® com cuidado e informar seu médico se estiver tomando os seguintes medicamentos: tetraciclina, penicilina, cloranfenicol, diuréticos (como, por exemplo, hidroclorotiazida) anticoagulantes (como, por exemplo, varfarina e aspirina).

Você pode utilizar CONDROFLEX® juntamente com medicamentos analgésicos (para dor) ou anti-inflamatórios esteroidais (corticoides) e não-esteroidais (AINEs).

Informe ao seu médico 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?

CONDROFLEX® deve ser conservado em temperatura ambiente (15° - 30°C), protegido da luz e da umidade.

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

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

Características do medicamento

Cápsula gelatinosa, contendo um pó de coloração amarelada.

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.

[Handwritten signature]
2

006194
cg

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CONDROFLEX® deve ser administrado por via oral.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia:

Tomar uma cápsula, 3 vezes ao dia, ou 3 cápsulas 1 vez ao dia, segundo orientação médica.

A duração do tratamento fica a critério do médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

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

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

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

Os eventos adversos mais comuns são desconforto gástrico, diarreia, náusea, prurido (coceira) e cefaleia (dor de cabeça). Estas reações geralmente são de intensidade leve a moderada.

Pode ocorrer o surgimento de reações alérgicas manifestadas como erupções na pele (*rash*).

Também foram verificadas reações incomuns como edema periférico (inchaço nas extremidades) e taquicardia (aumento dos batimentos cardíacos); reações raras como sonolência e insônia; reações leves como dispesia (dificuldade de digestão), vômito, dor abdominal, constipação (prisão de ventre), azia e anorexia (marcada pela diminuição ou perda do apetite).

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

Não é conhecido antídoto específico para este medicamento. Em caso de superdose recomendam-se as medidas de suporte clínico e tratamento sintomático.

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 .

[Handwritten signature]

[Handwritten mark] 3

[Handwritten mark]

006195

cg

LEGIPLAS

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS - 1.2214.0069

Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP nº. 32.700

Registrado por:

Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A.

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400

Pindamonhangaba – SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

Indústria Brasileira

Embalado por:

Blisfarma Indústria Farmacêutica LTDA

São Paulo - SP

SAC: 0800-166575



Código da bula BU_01_PA – código interno:349069.02

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (15/08/2016).

Handwritten initials or mark.

Handwritten mark and the number 4.

Handwritten mark.

Histórico de Alteração da Bula²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas ²¹	Versões (VP/VPs) ²²	Apresentações relacionadas ²³
04/09/2013	0743598/13-3	10463- PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	15/08/2013	SUBMISSÃO INICIAL	VP/VPs 349039.09 e 349069.00	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40 e 60
17/09/2014	0774681/14-4	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 10450-SIMILAR 10450/10450	NA	NA	NA	17/09/2014	Dizeres legais -- alteração de responsável técnico	VP/VPs 349039.10 e 349069.01	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40 e 60 1,5 G + 1,2 G PC OR CT SACHES X 4,135 G X 15, 30 e 7
15/08/2016		10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/05/2016	1839722/16-1	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	11/07/2016	Apresentações	VP/VPs 349069.02	500 MG + 400 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20, 40, 60 e 90

²⁰ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

²¹ Informar quais itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- APRESENTAÇÕES
- COMPOSIÇÃO
- PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?



- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- INDICAÇÕES
- RESULTADOS DE EFICÁCIA
- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- CONTRAINDICAÇÕES
- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- POSOLOGIA E MODO DE USAR
- REAÇÕES ADVERSAS
- SUPERDOSE
- DIZERES LEGAIS

²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.

006197
CG

JJ

01

item 792

006198
cg

valsartana

GERMED FARMACÊUTICA LTDA

comprimido revestido

80mg, 160mg e 320mg

CG

CG

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

valsartana

"Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999".

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 80 mg, 160 mg e 320 mg. Embalagem com 15, 30, 60*, 90* e 120* comprimidos revestidos.

*Embalagem Hospitalar

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém: 80 mg, 160 mg ou 320 mg de valsartana.

Excipientes: celulose microcristalina + dióxido de silício, lactose monoidratada, crospovidona, estearato de magnésio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + macrogol + talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto (no comprimido de e 320 mg) e óxido de ferro vermelho (nos comprimidos de 80 mg e 320 mg)

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Tratamento da hipertensão arterial.
- Tratamento de insuficiência cardíaca (classes II a IV da NYHA) em pacientes recebendo tratamento padrão tais como diuréticos, digitálicos e também inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou betabloqueadores, mas não ambos; a presença de todas estas terapêuticas padronizadas não é obrigatória.
A valsartana melhora a morbidade nesses pacientes, principalmente através da redução da hospitalização por insuficiência cardíaca. A valsartana retarda também a progressão da insuficiência cardíaca, melhora a classe funcional da NYHA, a fração de ejeção, os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca e melhora a qualidade de vida versus o placebo (vide "Características farmacológicas").
- A valsartana é indicado para melhorar a sobrevida após infarto do miocárdio em pacientes clinicamente estáveis com sinais, sintomas ou evidência radiológica de insuficiência ventricular esquerda e/ou com disfunção sistólica ventricular esquerda (vide "Características farmacológicas").

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hipertensão

A administração de valsartana em pacientes com hipertensão ocasiona redução da pressão arterial sem alterar a frequência cardíaca. Na maioria dos pacientes, após a administração de uma dose oral única, o início da atividade anti-hipertensiva ocorre dentro de duas horas e o pico de redução da pressão arterial é atingido em 4 – 6 horas. O efeito anti-hipertensivo persiste por 24 horas após a administração. Durante administrações repetidas, a redução máxima da pressão arterial com qualquer dose é geralmente atingida em 2 – 4 semanas e se mantém durante a terapêutica a longo prazo. Em associação com hidroclorotiazida, obtém-se uma redução adicional significativa na pressão arterial.

A retirada abrupta de valsartana não foi associada com hipertensão de rebote ou outro efeito clínico adverso.

Em estudos de doses múltiplas em pacientes hipertensos, valsartana não demonstrou efeitos significativos sobre as dosagens do colesterol total, dos triglicérides em jejum, da glicemia de jejum ou do ácido úrico.

Insuficiência cardíaca

Hemodinâmica e neuro-hormônios

A hemodinâmica e os neuro-hormônios plasmáticos foram medidos em pacientes com insuficiência cardíaca classe II – IV da NYHA (New York Heart Association) com pressão capilar pulmonar >15 mmHg em 2 estudos de tratamento crônico de curta duração. Em um estudo, que incluiu pacientes cronicamente tratados com inibidores da ECA, doses únicas e múltiplas de valsartana administradas em combinação com inibidores da ECA melhoraram a hemodinâmica, incluindo a pressão capilar pulmonar (PCP), a pressão diastólica da artéria pulmonar (PDAP) e a pressão arterial sistólica (PAS). Foi observada uma redução nos níveis da aldosterona plasmática (AP) e da noradrenalina plasmática (NP) após 28 dias de tratamento. No segundo estudo, que incluiu somente pacientes não tratados com inibidores da ECA por pelo menos 6 meses antes da inclusão, a valsartana melhorou significativamente a PCP, a resistência vascular sistêmica (RVS), o débito cardíaco (DC) e a PAS após 28 dias de tratamento. No estudo a longo prazo Val-HeFT, a noradrenalina plasmática e o peptídeo cerebral natriurético (PCN) foram significativamente reduzidos em relação à fase inicial no grupo valsartana quando comparado ao placebo.

Morbidade e mortalidade

O Val-HeFT foi um estudo multinacional, randomizado e controlado em que se comparou valsartana ao placebo na morbidade e mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca classe II (62%), III (36%) e IV (2%) da NYHA recebendo terapêutica usual com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40% e diâmetro diastólico interno do ventrículo esquerdo (DDIVE) > 2,9 cm/m². Foram incluídos 5.010 pacientes no estudo em 16 países, que foram randomizados para receber valsartana ou placebo em adição a todas as outras terapêuticas apropriadas incluindo os inibidores da ECA (93%), os diuréticos (86%), a digoxina (67%) e os betabloqueadores (36%). A duração média do acompanhamento foi de aproximadamente dois anos. A dose média diária de valsartana no estudo Val-HeFT foi de 254 mg. O estudo teve 2 desfechos primários: mortalidade por todas as causas (tempo até o óbito) e a morbidade da insuficiência cardíaca (tempo até o primeiro evento mórbido) definido como morte, morte súbita com ressuscitação, hospitalização por insuficiência cardíaca, ou administração intravenosa de drogas inotrópicas ou vasodilatadoras por quatro horas ou mais sem hospitalização. Mortalidade por todas as causas foi similar nos grupos tratados com valsartana e com placebo. A morbidade foi significativamente reduzida em 13,2% com a valsartana comparada ao placebo. O principal benefício foi uma redução de 27,5% no risco para o tempo até a primeira hospitalização por insuficiência cardíaca. Os maiores benefícios foram nos pacientes que não estavam recebendo um inibidor da ECA ou um betabloqueador. Entretanto, reduções de risco favorecendo o placebo foram observadas para aqueles pacientes tratados com a tripla combinação de um betabloqueador, um inibidor da ECA e valsartana. Estudos adicionais como o VALIANT (vide "Pos-infarto do miocárdio"), nos quais a mortalidade não foi aumentada nesses pacientes, reduziram as preocupações em relação à tripla combinação.