

CONIMS - Consórcio Intermunicipal de Saúde

Nº de Processo

099/2018

Setor:

Licitação

Modalidade:

Preço Eletrônico n.º 033/2018

Objeto:

Formação de registro de preços para aquisição parcelada de medicamentos - Farmácia Básica e Biossintéticos

Emissão em ____/____/____

Conclusão em ____/____/____

Observações:

38 VOLUME XXXVIII

PROTOCOLO Nº _____

DIA _____

Metabolismo e Eliminação

O piroxicam é extensamente metabolizado, sendo que menos de 5% da dose diária é excretada de forma inalterada na urina e nas fezes. O metabolismo do piroxicam é predominantemente mediado via citocromo P450 CYP2C9 no fígado. Uma importante via metabólica é a hidroxilação do anel piridil do piroxicam, seguida por conjugação com ácido glucurônico e eliminação urinária. O tempo de meia-vida plasmática é de aproximadamente 50 horas no homem. O piroxicam deve ser administrado com cautela a pacientes com conhecida ou suspeita de metabólitos fracos CYP2C9, baseados no histórico prévio/experiência com outros substratos CYP2C9, uma vez que podem apresentar níveis plasmáticos altos anormais devido à redução do *clearance* metabólico. (vide o item 5. Advertências e Precauções – Metabolizadores Fracos dos Substratos CYP2C9).

Farmacogenética

A atividade de CYP2C9 é reduzida em indivíduos com polimorfismos genéticos como os polimorfismos CYP2C9*2 e CYP2C9*3. Dados limitados de dois relatórios publicados mostraram que os pacientes com genótipos CYP2C9*1/*2 heterozigótico (n=9), CYP2C9*1/*3 heterozigótico (n=9), e CYP2C9*3/*3 homozigótico (n=1) mostraram níveis sistêmicos de piroxicam 1,7; 1,7 e 5,3 mais altos, respectivamente, que os pacientes com CYP2C9*1/*1 (n=17, genótipo metabolizador normal) após a administração de uma dose oral única. Os valores médios da meia-vida de eliminação de piroxicam dos pacientes com genótipos CYP2C9*1/*3 (n=9) e CYP2C9*3/*3 (n=1) foram 1,7 e 8,8 vezes maiores que dos pacientes com CYP2C9*1/*1 (n=17). Estima-se que a frequência do genótipo homozigótico *3/*3 seja de 0% a 5,7% em vários grupos étnicos.

Dados de Segurança Pré-clínicos

Estudos de toxicidade subagudos e crônicos foram realizados com ratos, camundongos, cães e macacos, usando doses que variavam de 0,3mg/kg/dia a 25mg/kg/dia. A última dose é aproximadamente 90 vezes a dose recomendada para humanos. A única patologia observada foi caracteristicamente associada com a toxicidade em animais por AINEs; isto é, necrose papilar renal e lesão gastrintestinal. No que diz respeito a essas últimas, os macacos mostraram-se os mais resistentes para tais efeitos, enquanto os cães, os mais sensíveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Floxicam* é contraindicado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de ulceração, sangramento ou perfuração gastrintestinais.
- Pacientes com úlcera péptica ativa.
- Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao piroxicam ou a outros componentes da fórmula. Há potencial de sensibilidade cruzada com ácido acetilsalicílico e outros AINEs. Floxicam* não pode ser administrado a pacientes que desenvolveram os sintomas de asma, pólipos nasais, angioedema ou urticária, induzidas pelo uso de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs.
- No tratamento da dor no pré-operatório de cirurgia para revascularização do miocárdio (CRM).
- Pacientes com insuficiência renal e hepática grave.
- Pacientes com insuficiência cardíaca grave.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se evitar o uso concomitante de piroxicam com AINEs sistêmicos não ácido acetilsalicílico, incluindo os inibidores da COX-2. O uso concomitante de dois AINEs sistêmicos pode aumentar a frequência de úlceras e sangramento gastrintestinais.

Efeitos Cardiovasculares

Os AINEs podem causar o aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares (CV) trombóticos graves, infarto do miocárdio e derrame, que podem ser fatais. O risco pode aumentar com a duração do uso. O aumento relativo deste risco parece semelhante naqueles com ou sem doença cardiovascular (CV) conhecida ou fatores de risco CV. Contudo, pacientes com doença CV conhecida ou fatores de risco CV podem estar sob risco maior em termos de incidência absoluta devido ao aumento do risco. A fim de minimizar o risco potencial de eventos adversos CV em pacientes tratados com

piroxicam, deve-se utilizar a menor dose eficaz e o tratamento deve ser feito no menor tempo possível. Médicos e pacientes devem permanecer em alertas para o desenvolvimento de tais eventos, mesmo na ausência de sintomas CV prévios. Os pacientes devem ser informados dos sinais e/ou sintomas da toxicidade CV grave e da conduta caso ocorram (vide item 4. Contraindicações).

Hipertensão

Assim como todos os AINEs, piroxicam pode levar ao início de uma hipertensão ou piora de hipertensão preexistente, ambos os quais podem contribuir para o aumento da incidência de eventos cardiovasculares. Os AINEs, incluindo piroxicam, devem ser usados com cautela em pacientes com hipertensão. A pressão sanguínea deve ser cuidadosamente monitorada no início do tratamento e durante todo o curso do tratamento com piroxicam.

Retenção de Líquido e Edema

Assim como com outros fármacos conhecidos por inibir a síntese de prostaglandinas, foi observada retenção de líquido e edema em alguns pacientes recebendo AINEs, incluindo piroxicam. Portanto, piroxicam deve ser utilizado com cautela em pacientes com comprometimento da função cardíaca e outras condições que predisponham, ou pioram pela retenção de líquidos. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva preexistente ou hipertensão devem ser cuidadosamente monitorados.

Efeitos Gastrintestinais (GI)

Os AINEs, incluindo piroxicam, podem causar reações adversas gastrintestinais graves (GI), incluindo inflamação, sangramento, ulceração e perfuração do estômago, intestino delgado ou grosso, que pode ser fatal. A administração de doses superiores a 20mg por dia leva a um aumento do risco de efeitos colaterais gastrintestinais. Evidências de estudos observacionais sugerem que piroxicam pode estar associado com alto risco de toxicidade gastrintestinal grave, em relação a outros AINEs. Se ocorrer sangramento ou ulceração gastrintestinal durante o tratamento com piroxicam, o uso do medicamento deve ser interrompido. Os pacientes com maior risco de desenvolverem este tipo de complicação gastrintestinal com AINEs são os idosos, pacientes com doença CV, pacientes utilizando concomitantemente ácido acetilsalicílico, corticosteroides, inibidores seletivos de reabsorção da serotonina, pacientes que ingeriram álcool ou pacientes com história anterior ou ativa de doença gastrintestinal, como ulceração, sangramento gastrintestinal ou condições inflamatórias. Portanto, piroxicam deve ser utilizado com cautela nestes pacientes (vide item 4. Contraindicações e item 8. Posologia e Modo de Usar).

Efeitos Renais

Em raros casos os AINEs podem causar nefrite intersticial, glomerulite, necrose papilar e síndrome nefrótica. Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas renais que servem para manter a perfusão renal em pacientes com fluxo sanguíneo renal e volume sanguíneo diminuído. Nesses, a administração de AINEs pode precipitar descompensação renal evidente que é tipicamente seguida de recuperação para o estado de pré-tratamento após descontinuação da terapia com AINE. Pacientes sob maiores riscos são aqueles com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica e doença renal aparente. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados enquanto estiverem sendo tratados com AINEs.

Deve-se ter cautela ao iniciar o tratamento com piroxicam em pacientes com desidratação grave. Também se deve ter cautela em pacientes com disfunção renal (vide item 4. Contraindicações).

Devido à extensa excreção renal e biotransformação do piroxicam, a menor dose de piroxicam deve ser considerada em pacientes com comprometimento da função renal e devem ser cuidadosamente monitoradas (vide 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas e item 4. Contraindicações).

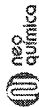
Efeitos Hepáticos

O piroxicam pode causar hepatite fatal e icterícia. Apesar de tais reações serem raras, se testes anormais de função hepática persistirem ou piorarem, se sinais e sintomas clínicos consistentes com doença hepática surgirem, ou se manifestações sistêmicas ocorrerem (ex: eosinofilia, rash cutâneo, etc.), o uso de piroxicam deverá ser descontinuado.

Reações Cutâneas

Floxicam* capsula dura - Bula para o profissional da saúde





Foram relatadas muito raramente em associação ao uso de AINEs, incluindo piroxicam, reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Os pacientes parecem estar sob maior risco de desenvolverem estas reações no início do tratamento. O início da reação ocorre, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento. O piroxicam deve ser descontinuado no primeiro sinal de *rash* cutâneo, teste de mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Efeitos Oftalmológicos

Devido aos relatos de alterações oculares encontradas com AINEs, é recomendado que pacientes que desenvolvem queixas visuais durante o tratamento com piroxicam, façam avaliação oftalmológica.

Metabolizadores Lentos dos Substratos CYP2C9

Pacientes comprovadamente ou suspeitos de serem metabolizadores lentos de CYP2C9 com base em história/experiência prévia com outros substratos CYP2C9 devem receber piroxicam com cautela, pois tais pacientes podem ter níveis plasmáticos anormalmente altos devido à menor *clearance* metabólico (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Farmacogenética).

Uso com Anticoagulantes Orais

O uso concomitante de AINEs, incluindo piroxicam, com anticoagulantes orais aumenta o risco de sangramento gastrointestinal e não gastrointestinal e, deve ser administrado com cautela. Anticoagulantes orais incluem varfarina/tipo cumarina e modernos anticoagulantes orais (p. ex., apixabana, dabigatrana e rivaroxabana). A anticoagulação/INR deve ser monitorada em pacientes utilizando anticoagulante varfarina/tipo cumarina (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Fertilidade

Baseado no mecanismo de ação, o uso de AINEs, incluindo piroxicam, pode atrasar ou prevenir a ruptura de folículos ovarianos, a qual tem sido associada com infertilidade reversível em algumas mulheres. A descontinuação do uso de AINEs, incluindo piroxicam em mulheres com dificuldades de engravidar ou que estão sob investigação de infertilidade deve ser considerada.

Gravidez

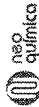
Apesar de não terem sido observados efeitos teratogênicos em testes com animais, o uso de piroxicam durante a gravidez não é recomendado. O piroxicam inibe a síntese e liberação das prostaglandinas através de uma inibição reversível da enzima ciclooxigenase. Este efeito, assim como ocorre com outros AINEs, foi associado a uma incidência maior de distócia e prolongamento do trabalho de parto em animais quando o fármaco é administrado até o final da gravidez. AINEs também podem induzir ao fechamento prematuro do ducto arterioso em crianças. Portanto, o piroxicam deve ser evitado durante o terceiro trimestre da gravidez.

Inibição da síntese de prostaglandina pode adversamente afetar a gravidez. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo após o uso de inibidores de síntese de prostaglandina no início da gravidez. Em animais, a administração dos inibidores de síntese de prostaglandina mostrou um aumento das perdas pré e pós-implantação.

Se usado durante o segundo ou terceiro trimestre da gravidez, os AINEs podem causar disfunção renal fetal que pode resultar na redução de volume de líquido amniótico ou oligidramnio em casos graves. Tais efeitos podem ocorrer logo após o início do tratamento e são geralmente reversíveis. As mulheres grávidas utilizando o piroxicam devem ser cuidadosamente monitoradas quando ao volume de líquido amniótico.

Primeiro e segundo trimestre de gravidez: Fluxicam[®] é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Terceiro trimestre de gravidez: Feldene® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.



Lactação

A presença de piroxicam no leite materno foi verificada durante o tratamento inicial e o de longa duração (52 dias). A concentração de piroxicam no leite materno é aproximadamente 1% a 3% a do plasma materno. Durante o tratamento, não houve acúmulo de piroxicam no leite em comparação ao plasma. O piroxicam não é recomendado às mães que amamentam, pois a segurança clínica ainda não foi estabelecida.

Efeito na Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas

O efeito piroxicam de sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi estudado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

ácido acetilsalicílico: assim como outros AINEs, o uso de piroxicam em associação ao ácido acetilsalicílico, ou o uso concomitante de dois AINEs, não é recomendado, pois não existem dados adequados para se demonstrar que a combinação produza maior eficácia do que aquela atingida com o fármaco em separado, e o potencial para reações adversas é aumentado.

Estudos em humanos demonstraram que o uso concomitante de piroxicam e de ácido acetilsalicílico resulta em redução dos níveis plasmáticos do piroxicam em cerca de 80% dos valores normais.

O piroxicam interfere no efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico em baixa dosagem e pode, assim, interferir no tratamento profilático de doença cardiovascular com ácido acetilsalicílico.

Anticoagulantes: sangramento foi raramente relatado quando piroxicam foi administrado a pacientes recebendo anticoagulantes cumarínicos. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quando piroxicam e anticoagulantes orais forem administrados concomitantemente.

O piroxicam, assim como ocorre com outros AINEs, diminui a agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento. Este efeito deve ser levado em conta sempre que o tempo de sangramento for avaliado.

Antiácidos: o uso concomitante de antiácidos não interfere com os níveis plasmáticos de piroxicam.

Anti-hipertensivos incluindo os diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), antagonistas da angiotensina II e betabloqueadores: os AINEs podem diminuir a eficácia dos diuréticos e de outros fármacos anti-hipertensivos incluindo inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II e betabloqueadores. Em pacientes com comprometimento da função renal (por ex., pacientes desidratados ou idosos com a função renal comprometida), a coadministração de inibidores da ECA ou de antagonistas da angiotensina II e/ou diuréticos com inibidores da ciclo-oxigenase, pode aumentar a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível.

A ocorrência destas interações deve ser considerada em pacientes sob administração de piroxicam com diuréticos, inibidores da ECA ou de antagonistas da angiotensina II e/ou diuréticos. Portanto, a administração concomitante destes medicamentos deve ser feita com cautela, especialmente em pacientes idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve-se avaliar a necessidade de monitoramento da função renal no início do tratamento concomitante e periodicamente.

Glicosídeos cardíacos (digoxina e digitoxina): os AINEs podem exacerbar a insuficiência cardíaca, reduzir a taxa de filtração glomerular (TGF) e aumentar os níveis de glicosídeos plasmáticos. O uso concomitante de digoxina ou digitoxina não afeta a concentração plasmática de piroxicam nem da digitoxina ou da digoxina.

Cimetidina: resultados de dois estudos mostraram um pequeno aumento na absorção de piroxicam após administração de cimetidina, mas não houve alteração significativa nos parâmetros de eliminação. A cimetidina aumenta a área sob a curva (AUC_{0-12h}) e C_{max} de piroxicam em aproximadamente 13% a 15%. Não houve diferença significativa nas constantes de eliminação e na meia-vida. O pequeno, mas significativo aumento na absorção não é considerado clinicamente significativo.

Colestiramina: colestiramina mostrou aumentar o *clearance* oral e diminuir a meia-vida do piroxicam. Para diminuir esta interação, é prudente administrar piroxicam pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de administrar a colestiramina.

Corticosteróides: aumento do risco de ulceração gastrointestinal ou sangramento.

011001
09

Cislosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade

Líio e outros agentes ligantes a proteínas: piroxicam possui alta ligação proteica e, assim, pode deslocar outros fármacos ligados às proteínas. O médico deve estar atento para alterações na posologia quando administrar piroxicam a pacientes recebendo fármacos de alta ligação proteica. Foi relatado que AINEs, incluindo piroxicam, aumentam o *steady state* dos níveis plasmáticos do lítio. É recomendável que esses níveis sejam monitorados quando a terapia com piroxicam for iniciada, ajustada ou descontinuada

Metotrexato: quando o metotrexato for administrado concomitantemente com AINEs, incluindo piroxicam, os AINEs podem diminuir a eliminação do metotrexato, resultando em aumento dos níveis plasmáticos de metotrexato. Recomenda-se cuidado, especialmente em pacientes recebendo altas doses de metotrexato.

Tacrolimo: possibilidade de aumento do risco de nefrotoxicidade quando AINEs são coadministrados com tacrolimo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade: 24 meses.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Floxicam® apresenta-se como cápsula gelatinosa dura, nas cores azul e branco, contendo granulado homogêneo, amarelo claro, isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem de Floxicam® deve obedecer a recomendação para cada indicação do produto, entretanto, Floxicam® não deve ser utilizado por mais de 14 dias para tratamentos em condições agudas.

As reações adversas podem ser minimizadas utilizando a menor dose eficaz para o controle dos sintomas no menor tempo de tratamento possível.

Artrite reumatóide, osteoartrite (artrose, doença articular degenerativa) e espondilite anquilosante: A dose inicial recomendada é de 20mg ao dia, em dose única. A maioria dos pacientes pode ser mantida com 20mg ao dia. (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos Gastrointestinais).

Gota aguda: Devido ao seu perfil de segurança gastrointestinal (vide item 4. Contra-indicações e item 5. Advertências e Precauções), Floxicam® não deve ser usado em tratamentos de primeira linha de gota aguda quando um AINE é indicado. Pelo mesmo motivo, não deve ser usado no tratamento de gota aguda em pacientes com maior risco de desenvolver eventos adversos gastrointestinais graves (vide item 5. Advertências e Precauções). Iniciar a terapia com uma única dose de 40mg ao dia, seguida nos próximos 4 a 6 dias por 40mg/dia, em dose única ou fracionada Floxicam® não é indicado para o tratamento prolongado da gota

Distúrbios musculoesqueléticos agudos: Devido ao seu perfil de segurança gastrointestinal (vide item 4. Contra-indicações e item 5. Advertências e Precauções), Floxicam® não deve ser usado em tratamentos de primeira linha de distúrbios musculoesqueléticos agudos quando um AINE é indicado. Pelo mesmo motivo, não deve ser usado no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos agudos em pacientes com maior risco de desenvolver eventos adversos gastrointestinais graves (vide item 5. Advertências e Precauções). Deve-se iniciar a terapia com 40mg ao dia, nos primeiros 2 dias, em dose única ou fracionada. Para os 7 a 14 dias restantes, a dose deve ser reduzida para 20mg ao dia

Dor pós-traumática aguda e pós-operatória aguda: A dose recomendada é de 20mg/dia em dose única

Dismenorria primária aguda: Devido ao seu perfil de segurança gastrointestinal (vide item 4. Contra-indicações e item 5. Advertências e Precauções), Floxicam® não deve ser usado em tratamentos de primeira linha de dismenorria quando um AINE é indicado. Pelo mesmo motivo, não deve ser usado no tratamento de dismenorria em pacientes com maior risco de desenvolver eventos adversos gastrointestinais graves (vide item 5. Advertências e Precauções). O tratamento da dismenorria primária e iniciado assim que surgirem os sintomas, com a dose inicial recomendada de 40mg em dose única diária nos dois primeiros dias. O tratamento pode continuar, se necessário, com 20mg/dia em dose única diária por 1 ou 3 dias se necessário.

Dose Omnífida: Caso o paciente se esqueça de tomar Floxicam® no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Modo de Usar

Floxicam® na forma oral (Cápsula dura), pode ser engolido inteiro com um pouco de água. A dose total de piroxicam administração não deve exceder a dose máxima diária recomendada nas indicações.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Floxicam® em geral é bem tolerado. Sintomas gastrointestinais são os mais frequentemente encontrados, apesar de na maioria dos casos não interferir no curso da terapêutica. Avaliações objetivas da aparência da mucosa gástrica e da perda sanguínea intestinal mostram que 20mg/dia de piroxicam, em doses únicas ou fracionadas, são significativamente menos irritantes ao trato gastrointestinal que o ácido acetilsalicílico.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: anemia, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico: anafilaxia, "doença do soro".

Distúrbios do metabolismo e nutrição: anorexia, hiperglicemia, hipoglicemia, retenção de líquidos.

Distúrbios psiquiátricos: depressão, pesadelos, alucinações, insônia, confusão mental, alterações do humor, irritação.

Distúrbios do sistema nervoso: meningite asséptica, tontura, cefaleia, parestesia, sonolência, vertigem.

Distúrbios oftálmicos: visão turva, irritações oculares, edema dos olhos.

Distúrbios do ouvido e labirinto: disfunção auditiva, tinnitus.

Distúrbios cardíacos: palpitações.

Distúrbios vasculares: vasculite, hipertensão.

Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal: broncoespasmo, dispneia, epistaxe.

Distúrbios gastrointestinais: desconforto abdominal, dor abdominal, constipação, diarreia, desconforto epigástrico, flatulência, gastrite, sangramento gastrointestinal (incluindo hematêmese e melena), indigestão, náusea, pancreatite, perfuração, estomatite, úlcera, vômitos (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos Gastrointestinais).

Distúrbios do sistema hepatobiliar: casos fatais de hepatite e icterícia.

Distúrbios mamários e do sistema reprodutivo: diminuição da fertilidade feminina.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: alopecia, angioedema, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, purpura não trombocitopênica (Henoch-Schoenlein), onicólise, reações de fotossensibilidade, prurido, rash cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (doença de Lyell), urticária, reações vesículo bolhosas (vide item 5. Advertências e Precauções – Reações Cutâneas).

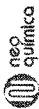
Distúrbios renais e urinários: síndrome nefrótica, glomerulonefrite, nefrite intersticial, insipididade renal

Distúrbios gerais: edema (principalmente no tornozelo) e mal-estar

Exames laboratoriais: anticorpos antinucleares (ANA) positivos, elevações reversíveis de nitrogênio da uréia sanguínea (BUN) e da creatinina, diminuição da hemoglobina e do hematócrito sem associação evidente com sangramento gastrointestinal, aumento dos níveis de transaminase, aumento ou diminuição de peso

(Handwritten signatures and initials)

011003
cg



Em casos de eventos adversos, notifique ao sistema de Notificação em Vigilância Sanitária NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hot/site/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

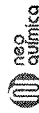
10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdose aguda com AINES geralmente se limitam a letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica, geralmente reversíveis com medidas de suporte. Pode ocorrer sangramento gastrointestinal. Podem ocorrer hipertensão, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma, embora sejam raros (vide item 5. Advertências e Precauções – Efeitos Cardiovasculares, Hipertensão, Efeitos Gastrointestinais e Efeitos Renais).

Em caso de superdose com Floxycam[®] recomenda-se tratamento sintomático e de suporte. Não há antídotos específicos. Estudos indicam que a administração de curvão ativado pode resultar em uma redução na absorção ou reabsorção do piroxicam, reduzindo assim a quantidade total de fármaco ativo disponível.

Embora não haja estudos até o momento, hemodíalise, provavelmente, não é útil na tentativa de eliminar o piroxicam já que grande porcentagem do fármaco se liga às proteínas plasmáticas.

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



III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.5584.0489
Farm. Responsável: Roberta Costa e Sousa Rezende - CRF-GO nº 5 185

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Registrado por: **Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**
VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-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 signatures and initials at the bottom of the page.

Anexo B
Histórico de alteração da bula



Dados da embalagem atualizada			Dados da embalagem anterior			Dados das alterações de bula			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Item de bula	Verbetes (V/P/S/P)	Apresentações relacionadas
15/03/2016	150110/16-1	10457 - SIN III AR - Inclusão final de Texto de Bula - RDC 60/12	15/03/2016	150110/16-1	10457 - SIN III AR - Inclusão final de Texto de Bula - RDC 60/12	15/03/2016	Venda Inicial	VP/SPS	Cipofluothen
15/03/2016	104821/16-7	10756 - SIN III AR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercomunicabilidade	15/03/2016	104821/16-7	10756 - SIN III AR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercomunicabilidade	03/02/2016	1 - Identificação do Medicamento; Adição de frase sobre intercomunicabilidade, segundo a RDC nº 38/2014	VP/SPS	Cipofluothen
09/01/2017		10450 - SIN III AR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/01/2017		10450 - SIN III AR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/01/2017	II - Informações ao paciente/Informações técnicas aos profissionais de saúde: 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como usar este medicamento? 3. Quando observar este medicamento? 4. O que deve saber antes de usar este medicamento? 5. Advertências e precauções. 6. Interações medicamentosas. 7. Efeitos adversos. 8. Quais os sinais e sintomas que podem ocorrer com este medicamento? 9. Reações adversas. III - Outros Logos	VP/SPS	Cipofluothen

[Handwritten signatures and initials]

664

011005
eg



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

CORTICORTEN®
prednisona

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimido.
Embalagens contendo 20 comprimidos de 5mg ou 20mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido de 5mg contém:
prednisona.....5mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido
(dióxido de silício, lactose monohidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio).

Cada comprimido de 20mg contém:
prednisona.....20mg
excipiente q.s.p.....1 comprimido
(dióxido de silício, lactose monohidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio).



CORTICORTEN®
(prednisona)

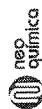
Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimidos

5mg e 20mg

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

Corticoorten® - comprimido - Bula para o profissional da saúde



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Corticorten[®] é indicado para o tratamento de várias doenças endócrinas, osteomusculares, reumáticas, do colágeno, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, hematológicas, neoplásicas e outras que respondam ao tratamento com corticosteroides. O tratamento corticosteróide hormonal é complementar à terapia convencional.

Distúrbios endócrinos - insuficiência adrenocortical primária ou secundária (em conjunto com mineralocorticoides, se necessário); hiperplasia adrenal congênita, tireoidite não supurativa; hipercalcemia associada a câncer.

Distúrbios osteomusculares - como tratamento complementar para administração por curto período na artrite reumatóide (para aliviar o paciente durante um episódio agudo ou exacerbção); osteoartrite (pós-traumática ou sinovite); artrite psoriática; espondilite anquilosante; artrite gotosa aguda; bursite aguda e subaguda; fibrosite; epicondilite; tenosinovite; miosite.

Doenças do colágeno - durante exacerbção ou como tratamento de manutenção em casos selecionados de lúpus eritematoso sistêmico; cardiite reumática aguda; polimiosite e dermatomiosite.

Doenças dermatológicas - Pênfigo, dermatite bolhosa herpétiforme; eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson); dermatite esfoliativa; micose fungoide; psoríase grave; dermatite seborreica grave.

Distúrbios alérgicos - controle de condições alérgicas graves ou incapacitantes não tratáveis com terapia convencional, como: rinite alérgica sazonal ou perene; pólipos nasal, asma brônquica (incluindo estado de mal asmático), dermatite de contato, dermatite atópica (neurodermatite); reações medicamentosas ou por soro.

Doenças oftálmicas - processos inflamatórios e alérgicos, agudos e crônicos, envolvendo os olhos e anexos, como conjuntivite alérgica, ceratite; úlcera alérgica marginal da córnea, herpes-zoster oftálmico; irite e iridociclite; coriorretinite; inflamação do segmento anterior; uveíte posterior difusa e coroidite; neurite óptica, oftalmia do simpático.

Doenças respiratórias - sarcoidose sistêmica; síndrome de Loeffler, sem resposta aos tratamentos convencionais; beriliose; tuberculose pulmonar disseminada ou fulminante, quando acompanhada por quimioterapia antituberculosa apropriada.

Distúrbios hematológicos - trombocitopenia idiopática e secundária em adultos; anemia hemolítica adquirida (autoimune); eritroblastopenia, anemia hipoplástica congênita (eritroide).

Distúrbios neoplásicos - como medicação paliativa no tratamento de leucemias e linfomas em adultos e leucemia aguda em crianças.

Estados edematosos - para induzir diurese ou remissão de proteinúria na síndrome nefrótica sem uremia, do tipo idiopático ou devida a lúpus eritematoso.

Outros distúrbios - meningite tuberculosa com bloqueio ou iminência de bloqueio subaracnoide, quando acompanhada concomitantemente por quimioterapia antituberculosa apropriada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados da ampla literatura disponível sobre o emprego terapêutico de prednisona comprimidos mostram que esse corticosteróide de uso consagrado apresenta índices de eficácia elevados nas diferentes indicações e usos terapêuticos. Assim, na literatura, estão documentados resultados favoráveis com o emprego da prednisona no tratamento de doenças endócrinas, osteomusculares, reumáticas, do colágeno, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratórias, hematológicas, neoplásicas e outras que respondam ao tratamento com corticosteroides.

Referências bibliográficas:

1. Martindale The Complete Drug Reference. 35th Edition. 2007. Sean C. Sweetman Eds. pp 1342-1366, 1389-1392
2. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th Edition International Edition. Joel G. Hardman and Lee E. Limbird. Alfred Goodman Gilman Eds. The McGraw Hill Companies Inc. 2001. pp 533, 631, 644, 912, 1187, 1244, 1433-1457

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Corticorten[®] contém prednisona, um esteroide adrenocortical sintético com propriedades predominantemente glicocorticoides. Os glicocorticoides, tais como a prednisona, produzem intensos e diversos efeitos metabólicos e modificam a resposta imunológica do organismo a diferentes estímulos.

Corticorten[®] - comprimido - Bula para o profissional da saúde



Corticorten[®] proporciona potente efeito anti-inflamatório, antirreumático e antialérgico no tratamento de doenças que respondem a corticosteroides.

A prednisona possui leve atividade mineralocorticóide.

Farmacodinâmica

Embora os efeitos fisiológicos, farmacológicos e clínicos dos corticosteroides sejam bem conhecidos, os mecanismos de ação exatos são incertos. As ações predominantes dos corticosteroides, naturais e sintéticos, determinam sua classificação em glicocorticoides e/ou mineralocorticoides. Em doses farmacológicas, os glicocorticoides naturais (cortisona e hidrocortisona) e seus análogos sintéticos, como a prednisona, são usados principalmente devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores.

A prednisona não possui atividade mineralocorticóide clinicamente significativa; é, portanto, inadequada como agente isolado no tratamento de condições nas quais pode haver insuficiência adrenal.

Análogos adrenocorticais sintéticos, incluindo a prednisona, são eficazes quando administrados por via oral. A prednisona administrada oralmente é rapidamente convertida em prednisona biologicamente ativa.

Farmacocinética

A prednisona é convertida em prednisona no fígado. Essa reação é catalisada pela enzima tipo 1 da desidrogenase 11-beta-hidroxiesteróide, que funciona de modo redutor. Os níveis de prednisona são mensuráveis meia hora após a administração oral de prednisona em humanos. Os picos de concentração plasmática são alcançados dentro de 1 a 3 horas, e a meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas. O metabolismo da prednisona em prednisona ocorre principalmente no fígado. Após a administração oral de prednisona em pacientes com doença hepática aguda ou crônica, os níveis de prednisona no soro foram significativamente menores do que aqueles observados em indivíduos normais.

Aparentemente, o nível de corticosteróide biologicamente efetivo é mais relacionado ao corticosteróide livre do que à concentração de corticosteróide total no plasma.

Nenhuma relação específica foi demonstrada entre o nível de corticóide no sangue (total ou livre) e os efeitos terapêuticos, visto que os efeitos farmacodinâmicos dos corticoides geralmente persistem além do período dos seus níveis plasmáticos mensuráveis. Quando a meia-vida plasmática da prednisona é de aproximadamente 3 horas, a meia-vida biológica é de 12 a 36 horas. Com exceção da terapia de substituição, as doses efetivas e seguras dos corticoides foram determinadas por estudos essencialmente empíricos.

A teoria de que a supressão adrenal-pituitária-hipotalâmica pode ser mimetizada se a dosagem de corticosteróide evitar a fase noturna sensível fornece uma base para administração de uma única dose matutina de prednisona em oposição a um quarto da dose diária total a cada 6 horas. Adicionalmente, uma vez que os efeitos da prednisona administrada oralmente pela manhã deixam de ser evidentes após 36 horas, esse corticosteróide pode ser recomendado para dosagens em dias alternados em pacientes que necessitam de doses de corticosteróide de manutenção por períodos prolongados.

Dados de estudos não clínicos

Toxicologia: doses orais elevadas de prednisona ($\geq 5g/kg$) em ratos não causaram óbito. Mutagenicidade e alterações da fertilidade: embora não tenham sido relatados estudos sobre efeitos mutagênicos induzidos pela prednisona, foram relatados resultados negativos em tais estudos realizados com a prednisona. Os estudos sobre reprodução e fertilidade não foram realizados com a prednisona. Entretanto, um estudo de um ano realizado em cães, mostrou que doses orais elevadas de prednisona impedem o estro cíclico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com infecções sistêmicas por fungos, hipersensibilidade à prednisona ou a outros corticosteroides ou a quaisquer componentes de sua fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Podem ser necessários ajustes posológicos durante remissões ou exacerbações da doença em tratamento, resposta individual ao tratamento e exposição do paciente a situações de estresse emocional ou físico, tais como infecção grave, cirurgia ou traumatismo. Poderá ser necessário monitoramento por um período de até um ano após o término de tratamento prolongado ou com doses altas de corticosteroides.

Corticorten[®] - comprimido - Bula para o profissional da saúde

011006
Rg

Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção, e novas infecções podem surgir durante sua administração. Quando os corticosteroides forem usados, poderá ocorrer baixa na resistência ou dificuldade em localizar a infecção.

O uso prolongado de corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior (especialmente em crianças), glaucoma com risco de lesão do nervo óptico, aumento do risco de infecções oculares secundárias por fungos ou vírus.

Altas doses de corticosteroides, bem como doses habituais, podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e água, e aumento da excreção de potássio. Esses efeitos são menos prováveis com os derivados sintéticos, exceto quando utilizados em altas doses. Deve-se considerar a possibilidade de dieta com restrição de sal e suplementação de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.

Os pacientes não deverão ser vacinados contra varíola durante o tratamento com corticosteroides. Outras imunizações também deverão ser evitadas, principalmente em pacientes que estejam recebendo altas doses de corticosteroides, pelos possíveis riscos de complicações neurológicas e ausência de resposta de anticorpos. Entretanto, processos de imunização podem ser realizados em pacientes que estejam fazendo uso de corticosteroides como terapia substitutiva, por exemplo, para a doença de Addison.

Pacientes que estejam fazendo uso de doses imunossupressoras de corticosteroides devem ser orientados a evitar exposição à varicela ou ao sarampo e, se expostos, devem receber atendimento médico, principalmente no caso de crianças.

O tratamento com corticosteroides na tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nos quais o corticosteroide é usado em associação com o esquema antituberculoso adequado.

Caso haja indicação de corticosteroide em tuberculose latente ou reatividade à tuberculina, torna-se necessária a observação rigorosa, uma vez que pode ocorrer reativação da doença. Durante o tratamento prolongado com corticosteroide, esses pacientes devem receber quimioprofilaxia. Se a rifampicina for utilizada em um programa quimioprofilático, seu efeito intensificador do metabolismo hepático dos corticosteroides deverá ser considerado; o ajuste da dose do corticosteroide poderá ser requerido.

A menor dose possível de corticosteroides deve ser usada no controle da condição sob tratamento. Quando possível, a redução da dose deverá ser feita gradualmente.

Insuficiência secundária do córtex suprarenal, induzida por medicamento, pode ser resultante da retirada muito rápida do corticosteroide, podendo ser minimizada mediante redução gradativa da dose. Tal insuficiência relativa pode persistir por meses após a descontinuação do tratamento, por essa razão, se ocorrer estresse durante esse período, a corticotapia deverá ser reinstituída. Se o paciente já estiver fazendo uso de corticosteroide, a dose poderá ser aumentada. Uma vez que a secreção mineralocorticoide pode estar diminuída, deverão ser administrados concomitantemente sal e/ou mineralocorticoides.

O efeito dos corticosteroides é aumentado em pacientes com hipotireoidismo ou com cirrose.

Recomenda-se uso cauteloso em pacientes com herpes simples oftálmico pelo risco de perturbação da córnea.

Podem ocorrer transtornos psíquicos com o tratamento com corticosteroides. Os corticosteroides podem agravar condições preexistentes de instabilidade emocional ou tendências psicóticas.

Os corticosteroides devem ser usados com precaução em: colite ulcerativa inespecífica, quando houver possibilidade de perfuração, abscesso ou outra infecção piogênica, diverticulite, anastomoses intestinais recentes, úlcera péptica ativa ou latente, insuficiência renal, hipertensão, osteoporose, e *myasthenia gravis*.

Como as complicações provenientes do tratamento com corticosteroides estão relacionadas à dose e duração do tratamento, deve-se fazer uma avaliação de risco/benefício para cada paciente.

Considerando que a administração de corticosteroides pode alterar os índices de crescimento e inibir a produção espontânea de corticosteroides em lactentes e crianças, o crescimento e desenvolvimento desses pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente se eles forem submetidos a tratamento prolongado.

A corticotapia pode alterar a motilidade e o número de espermatozoides em alguns pacientes.

Distúrbios visuais podem ser relatados com o uso de corticosteroides sistêmicos ou tópicos (incluindo intranasais, inalatórios e intraculares). Se o paciente apresentar sintomas como visão turva ou outros distúrbios visuais, o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista para avaliar as possíveis causas desses distúrbios visuais, os quais podem incluir: catarata, glaucoma ou doenças raras como a coriorretinopatia central serosa (CCS), reportada após o uso de corticosteroides sistêmicos ou tópicos.

Uso pediátrico

Corticoten® - comprimido - Bula para o profissional da saúde

O crescimento e desenvolvimento de lactentes e crianças sob corticotapia prolongada devem ser cuidadosamente acompanhados, uma vez que esses medicamentos podem alterar o crescimento e inibir a produção endógena de corticosteroides.

Uso durante a gravidez e lactação

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

Uma vez que não existem estudos adequados sobre a reprodução humana e corticosteroides, o uso de Corticoten® em gestantes, mulheres no período de amamentação ou em idade fértil requer que os possíveis benefícios sejam avaliados em relação aos riscos potenciais para a mãe e para o feto ou o lactente. Recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser observados quanto aos sinais de hipoadrenalismo.

Os corticosteroides atravessam a barreira placentária e também passam para o leite materno. Foram relatados efeitos teratogênicos em ratos devidos à prednisona. Foi demonstrado que a prednisona é teratogênica em camundongos, coelhos e hamsters. A malformação relatada predominantemente nos estudos sobre a prednisona e prednisolona foi a fenda palatina.

Devido ao fato dos corticosteroides atravessarem a barreira placentária, os filhos de pacientes que utilizaram corticosteroides na gravidez devem ser examinados com cuidado pela possibilidade da ocorrência rara de catarata congênita.

As mulheres que utilizaram corticosteroides durante a gestação devem ser observadas diante da possibilidade de ocorrer insuficiência adrenal por estresse do parto.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Corticosteroides (incluindo prednisona) são metabolizados pela CYP3A4.

O uso concomitante de fenobarbital, fentoina, rifampicina ou efedrina pode aumentar o metabolismo dos corticosteroides, reduzindo seus efeitos terapêuticos.

A administração de Corticoten® com inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, produtos que contêm itraconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir e cobicitate) pode levar ao aumento da concentração plasmática dos corticosteroides e possibilitar o aumento do risco de efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteroides. Deve-se considerar o benefício da coadministração versus esse risco potencial de efeitos sistêmicos, sendo que nos casos de risco, os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos colaterais sistêmicos dos corticosteroides.

Pacientes em tratamento com corticosteroides e estrogênios devem ser observados em relação à exacerbação dos efeitos do corticosteroide.

O uso concomitante de corticosteroides com diuréticos depletadores de potássio pode intensificar a hipotensão. O uso de corticosteroides com glicosídeos cardíacos pode aumentar a possibilidade de arritmias ou de intoxicação digitalica associada à hipopotassemia. Os corticosteroides podem potencializar a depleção de potássio causada pela anfotericina B. Deve-se acompanhar com exames laboratoriais (dosagem principalmente de potássio) todos os pacientes em tratamento com associação desses medicamentos.

O uso de corticosteroides com anticoagulantes cumarínicos pode aumentar ou diminuir os efeitos anticoagulantes, podendo haver necessidade de reajustes posológicos.

Os efeitos dos anti-inflamatórios não esteróides ou do álcool, somados aos dos glicocorticoides, podem resultar em aumento da incidência ou gravidade de úlceras gastrointestinais.

Os corticosteroides podem reduzir as concentrações plasmáticas de salicilato. Nas hipotrombemias, o ácido acetilsalicílico deverá ser usado com precaução, quando associado aos corticosteroides.

Quando os corticosteroides forem indicados para diabéticos, poderão ser necessários reajustes nas doses dos hipoglicemiantes.

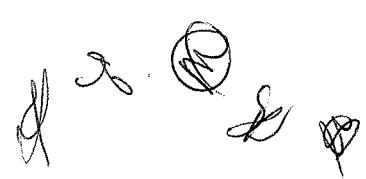
O tratamento com glicocorticoides pode inibir a resposta à somatotropina.

Interação com exames laboratoriais

Os corticosteroides podem alterar o teste de *nitroblue tetrazolium* para infecções bacterianas e produzir resultados falso-negativos.

Corticoten® - comprimido - Bula para o profissional da saúde

011007
cg





casos de estresse (viruginas, trauma ou doença), redução da tolerância aos carboidratos; manifestação de *diabetes mellitus* latente; aumento da necessidade de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos.

Alterações oftálmicas: catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma, exoftalmia e visão turva.

Alterações metabólicas: balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo proteico.

Alterações psiquiátricas: euforia, alterações do humor, depressão grave com evidentes manifestações psicóticas; alterações da personalidade, hiperirritabilidade, insônia.

Outras: reações de hipersensibilidade ou anafilatóides e reações do tipo choque ou de hipotensão.

Em casos de eventos adversos, notifique ao sistema de Notificação em Vigilância Sanitária NOTVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notviza/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: superdose aguda com glicocorticoides, incluindo prednisona, não deve levar a situações de risco de morte. Exceto em doses extremas, é improvável que poucos dias de dose excessiva com glicocorticoides produzam resultados nocivos, na ausência de contraindicações específicas, tais como em pacientes com *diabetes mellitus*, glaucoma ou úlcera péptica ativa, ou em pacientes que estejam fazendo uso de medicamentos como digitálicos, anticoagulantes cumarínicos ou diuréticos depletos de potássio.

Tratamento: em caso de superdose, deve-se considerar a possibilidade de lavagem gástrica. Por outro lado, complicações resultantes dos efeitos metabólicos dos corticosteroides, ou dos efeitos deletérios da doença básica ou concomitante, ou resultantes da interação medicamentosa, devem ser conduzidas apropriadamente.

Deve-se manter o adequado consumo de líquidos e monitorar os eletrólitos no soro e urina, com atenção especial ao balanço de sódio e potássio. Deve-se tratar o desequilíbrio eletrolítico, se necessário.

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



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
 Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
 Validade do medicamento: 36 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.

Corticorten® 5mg apresenta-se como comprimido circular, semibaulado, sulcado e de cor branca.
 Corticorten® 20mg apresenta-se como comprimido circular, semibaulado, sulcado e de cor branca.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.
 Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Corticorten® deve ser administrado por via oral, com um pouco de líquido, pela manhã.

Posologia
 As necessidades posológicas são variáveis e devem ser individualizadas, baseadas na doença específica, sua gravidade e na resposta do paciente ao tratamento.
 A dose inicial de prednisona para adultos pode variar de 5mg a 60mg diários, dependendo da doença em tratamento. Em situações de menor gravidade, doses mais baixas deverão ser suficientes, enquanto que determinados pacientes necessitam de doses iniciais mais elevadas. A dose inicial deverá ser mantida ou ajustada até que se observe resposta clínica favorável.

Se, após um período razoável de tratamento, não ocorrer resposta clínica satisfatória, Corticorten® deverá ser descontinuado e outro tratamento apropriado deverá ser instituído.

A dose pediátrica inicial pode variar de 0,14mg a 2mg/kg de peso por dia, ou de 4mg a 60mg por metro quadrado de superfície corporal, por dia. Posologias para lactentes e crianças devem ser orientadas segundo as mesmas considerações feitas para adultos, em vez de se adotar rigidez estrita aos índices indicados para idade ou peso corporal.

Após observação de resposta favorável, deve-se determinar a dose adequada de manutenção mediante diminuição da dose inicial, realizada por pequenos decréscimos a intervalos de tempo apropriados, até que a menor dose para manter resposta clínica adequada seja obtida.

Caso ocorra um período de remissão espontânea em uma afecção crônica, o tratamento deverá ser descontinuado gradativamente.

Tratamento em dias alternados: Corticorten® pode ser administrado, em regime de dias alternados, em pacientes que necessitem de tratamento prolongado, de acordo com o julgamento médico.

A exposição do paciente a situações de estresse não relacionado à doença básica sob tratamento pode demandar aumento da dose de prednisona. Em caso de descontinuação do medicamento, após tratamento prolongado, deve-se reduzir a dose gradualmente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a prednisona, que foram as mesmas relacionadas para outros corticosteroides, são relativas tanto à dose quanto à duração do tratamento. Habitualmente, essas reações podem ser revertidas ou minimizadas pela redução da dose, esse procedimento é preferível à interrupção do tratamento com a droga.

Alterações hidroeletrólíticas: retenção de sódio, perda de potássio, alcalose hipocalêmica, retenção de fluidos, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, hipertensão.

Alterações osteomusculares: fraqueza muscular, miopatia corticosteroide, perda de massa muscular, agravamento dos sintomas de *miastenia gravis*, osteoporose, fraturas por compressão vertebral; necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero; fratura patológica de ossos longos; ruptura de tendão.

Alterações gastrointestinais: úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia; pancreatite; distensão abdominal; esofagite ulcerativa.

Alterações dermatológicas: retardado na cicatrização, atrofia cutânea, pele fina e frágil; petéquias e equimoses; eritema facial; sudorese excessiva; supressão da reação a testes cutâneos; reações como dermatite alérgica, urticária, edema angioneurótico.

Alterações neurológicas: convulsões; aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral) geralmente após tratamento; vertigem; cefaleia.

Alterações endócrinas: irregularidades menstruais; desenvolvimento de estado cushingóide; supressão do crescimento fetal ou infantil; insuficiência suprarrenal ou hipofisária secundária, principalmente em

672



SUSTRATE®

Farmoquímica S/A
Comprimido

Sustrate®
propatlnitrato

APRESENTAÇÃO

Comprimido – propatlnitrato 10 mg – Embalagem com 12 e 50 comprimidos.

**VIA SUBLINGUAL
USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:
propatlnitrato 10 mg,
excipientes q.s.p. 1 comprimido.
(amido, lactose, dióxido de silício, talco e estearato de magnésio)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Sustrate® é indicado no tratamento de episódios agudos na *angina pectoris* e para prevenção de crise aguda de angina produzida por exercícios em pacientes com insuficiência coronariana crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uso nos pacientes com doença coronariana crônica, conduzindo a redução de alterações de ECG e a melhora da tolerância ao exercício físico¹.

Os efeitos hemodinâmicos e cineangiográficos do propatlnitrato sublingual foram estudados em 20 pacientes portadores de cardiopatia isquêmica. As variáveis, obtidas em situação basal e 5 minutos após o uso de 10 mg da droga, foram comparadas entre si, tendo-se observado²:

- ausência de mudanças significativas na pressão arterial direita média, na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, no débito cardíaco, no volume sistólico e no pico dp/dt;
- aumento significativo na frequência cardíaca, na fração de ejeção e na velocidade média de encurtamento circunferencial da fibra;

– diminuição significativa das pressões médias pulmonar e aórtica e ventricular esquerda em máxima dp/dt, na resistência vascular sistêmica e em volumes sistólicos e diastólicos finais do ventrículo esquerdo; melhora do movimento da parede ventricular esquerda com normalização da contratilidade, concluindo que o propatlnitrato melhora o desempenho cardíaco como uma bomba como também a contratilidade segmentar nos pacientes com doença cardíaca isquêmica².

TABELA I – Efeitos hemodinâmicos e cineangiográficos, agudos do propatlnitrato na cardiopatia isquêmica sintomática (X ± DPM)

	Basal	Após propatlnitrato	P

Sustrate – AR050418 - profissional de saúde

Sustrate - AR050418 - profissional de saúde

011010
cg

[Handwritten signatures and initials]



Árrio direito (AD)	5,8 + 2,8	4,9 + 2,2	NS*
Artéria Pulmonar (AP)	21,8 + 8,0	16,6 + 9,0	0,001
Pressão Máxima do Ventriculo Esquerdo (P _{max} VE)	159 + 35	146 + 23	0,02
Pressão Diastólica Final do Ventriculo Esquerdo (Pd ₂ VE)	17,6 + 10,7	16,0 + 11,5	NS*
Aorta (AO)	112 + 24	105 + 17	0,05
Resistência Vascular Sistêmica (RVS)	22,0 + 7,1	19,4 + 5,9	0,025

(Pressões em mm Hg o resistência em unidades)

* não significante

TABELA II - Efeitos hemodinâmicos e cineangiográficos agudos do propatinitrato, na cardiopatia isquêmica sintomática (X ± DPM).

	Basal	Após propatinitrato	P
Derivada de pressão / derivada max. tempo (dp/dt max) S* (*segundo)	1473 + 372	1559 + 537	NS*
Frequência Cardíaca (FC) (bpm)	75,3 + 9,4	80,4 + 12,4	0,01
Débito Cardíaco (DC) (L/min)	5,2 + 1,3	5,5 + 1,4	NS*
Volume Sistólico (VS) (mL/bat)	69,7 + 19,2	71,3 + 24,7	NS*
Volume Sistólico Final do Ventriculo Esquerdo (VSFVE) (mL)	89,9 + 55,6	69,5 + 43,4	0,001
Volume Diastólico Final do Ventriculo Esquerdo (VDFVE) (mL)	123 + 50	139 + 48	0,001
Fração de Ejeção (FE) (%)	47,1 + 15,8	54,2 + 16,4	0,01
Velocidade Média de encurtamento Circunferencial (Vcf) (LUC)	0,84 + 0,41	1,29 + 0,56	0,001

* não significante

Uso nos pacientes de doença coronária crônica (lesões > 70%).

- uma dose única durante o teste do exercício apresenta uma ação eficaz aumentando a tolerância aos esforços, com menos manifestações de falta coronariana na análise clínica (crises de angina) e electrocardiográfica^{3,6}.

Uso nos pacientes com doença coronariana crônica:

- uma única dose de propatinitrato 10 mg durante o teste do exercício mostrou: redução significativa do segmento ST (relacionado ao uso de pré propatinitrato); redução das dores precordiais durante teste de stress; aumento significativo de valores da taxa do esforço da fração da ejeção ventricular esquerdo e melhorias da contratilidade segmentar. Os autores indicaram os efeitos benéficos do propatinitrato no fluxo sanguíneo coronariano¹.

O volume de fluxo sanguíneo na mão mostrou um aumento marcante após uma única dose do propatinitrato pela via sublingual⁷

Sustrate -- AK050418 - profissional de saúde



¹ Santana RF, Godoy M et al. Avaliação de nitratos de ação rápida através de dados clínicos e teste de esforço. [Evaluation of rapid action nitrates through clinical data and exercist test]. Folha Médica 1988; 97(5-6): 341-345.

² Manfron WC, Koppe V, Yiera SR et al. Efeitos hemodinâmicos e cineangiográficos agudos do propatinitrato na cardiopatia isquêmica sintomática. [Acute hemodynamic and cineangiographic effects of propatyl nitrate in symptomatic ischemic cardiopathy]. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 48 (3): 0147-0151, 1987.

³ Castro J, Rocha G, Guimarães BE e Rodrigues R. Avaliação dos efeitos do propatinitrato em pacientes cardiopatas isquêmicos através da cicloergometria. [Evaluation of the effects of propatinitrate in patients with ischemic cardiopathies through cycloergometry]. Folha Médica. 86 (4): 0279-0283, 1983.

⁴ Saviofi MR, Lima EV et al. Cineventriculografia radioisotópica durante exercício físico em portadores de coronariopatia. Avaliação dos efeitos do propatinitrato. [Radioisotope cineventriculography during physical exercise in patients with coronary disease. Evaluation of the effects of propatyl nitrate]. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 41 (1): 77-83, 1983.

⁵ Oga S, Hamada S et al. Parâmetros cardiovasculares e biodisponibilidade de nitrato de isosorbídiol, nifedipina e propatinitrato. [Bioavailability and cardiovascular parameters of isosorbide dinitrate, nifedipine and propatyl nitrate]. Folha Médica. 80 (6): 895-898, 1980.

⁶ Balducci Michel. Nitratos: farmacologia clínica e aplicações terapêuticas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 47 (5): 363-78, 1986.

⁷ Johnson G, Hennig M e Abiad B. Rate of onset of vasodilator effect of glyceryl trinitrate, propatyl nitrate and erythryl tetranitrate in man. [Rate of onset of vasodilator effect of glyceryl trinitrate, propatyl nitrate, and erythryl tetranitrate in man]. Scandimav. J. Clin. and Lab. Investigation. 017: 0600-0606, 1965.

⁸ Knobel, Elias et al. Tratamento da angina pectoris com nitratos. Rev. bras. clin. ter. 15 (11-12): 376-9, 1986.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia clínica

O propatinitrato é um vasodilatador com propriedades similares àquelas do trinitrato de glicerol (nitroglicerina). Assim como o trinitrato de glicerol, induz uma leve ou nenhuma redução da resistência vascular periférica nos pacientes normotensos. Simultaneamente, com este efeito fraco na resistência dos vasos, induz uma dilatação potente da capacidade dos vasos na periferia. Brown e col., utilizando técnica angiográfica quantitativa computadorizada, demonstraram que a nitroglicerina sublingual, dilata tanto os segmentos normais como ateroscleróticos das artérias coronárias epicárdicas, em pacientes com cardiopatia isquêmica. A análise comparativa dos dados obtidos antes e após administração da droga mostrou que, nos segmentos normais, a área luminal. (Secção transversa) aumentou em média 1,27 mm2, correspondendo a aumento de 18% em relação aos valores controles. A dilatação dos segmentos estenosados resultou em aumento médio da área luminal, de 0,35 mm2 nas lesões moderadas e de 0,14 mm2 nas lesões graves, correspondendo, respectivamente, a aumento médio da área de 22% e 36% e a redução média da resistência ao fluxo através da estenose de 25% e 38%. Embora o aumento absoluto da área luminal, seja menor nos segmentos arteriais com lesões ateroscleróticas graves do que nos segmentos com lesões moderadas, esse aumento é mais significativo em termos de porcentagem, em relação à área original. Não obstante a magnitude da dilatação do segmento estenosado seja pequena em termos de aumento do diâmetro do lúmen, é substancial em relação à diminuição da resistência ao fluxo, o verdadeiro índice fisiológico para avaliar a vasodilatação. Concluíram os autores que a ação vasodilatadora direta dos nitratos sobre os segmentos estenosados das grandes artérias coronárias epicárdicas com aterosclerose contribui importantemente para os efeitos benéficos dessas drogas na isquemia miocárdica⁸.

A taxa de desempenho de exercícios aumentou significativamente quando o propatinitrato foi utilizado de forma isolada, mas esta aparente melhora não refletiu no electrocardiograma. O curso de propatinitrato reduziu a duração de exatência

Sustrate -- AK050418 - profissional de saúde

011011
ag



o uso de sildenafil ou outros inibidores da 5-fosfodiesterase tem sido associada à hipotensão profunda, infarto do miocárdio e, até mesmo, óbito.

- Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.
- Na cardiopatia hipertrofica obstrutiva, a utilização de nitratos pode agravar a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo*.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Sustrate® deve ser prescrito com cautela nos pacientes com: depleção de volume sanguíneo, hipotensão, hipotensão ortostática, deficiência renal ou hepática grave, hipotireoidismo, desnutrição ou hipotermia.
- Tolerância ao propatinitrato: assim como a tolerância às outras formas de nitratos, o efeito de propatinitrato sublingual na tolerância ao exercício, ainda que observado, é desprezível.

Idosos

Não há evidências, até o momento, de necessidade de adequação posológica ou do aumento de risco no tratamento de idosos com propatinitrato.

Gravidez

Categoria C de risco na gravidez. "Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.". **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Pacientes recebendo fármacos anti-hipertensivos, bloqueadores beta-adrenérgicos ou fenotiazinas, associados ao propatinitrato devem ser observados em virtude de possível efeito hipotensivo aditivo. Hipotensão ortostática tem sido relatada quando bloqueadores de canal de cálcio e nitratos orgânicos, como propatinitrato, são utilizados concomitantemente.
- Os efeitos vasodilatadores e hemodinâmicos do propatinitrato podem ser aumentados pela administração concomitante da aspirina.
- Antidepressivos tricíclicos (p ex. amitriptilina, desipramina e doxepina) e fármacos anticolinérgicos causam boca seca e redução das secreções salivares, podendo dificultar a dissolução do propatinitrato sublingual.
- Deve-se evitar a prescrição concomitante de propatinitrato sublingual com ergolamina e fármacos relacionados, ou deve-se monitorar os sintomas de ergotismo nos pacientes, se não for possível evitar essa associação.
- A administração de propatinitrato é contraindicada em pacientes que estão utilizando citrato de sildenafil, ou outros inibidores da 5-fosfodiesterase. Estes fármacos têm demonstrado potencialização dos efeitos hipotensivos de nitratos orgânicos.
- O uso concomitante de propatinitrato e álcool pode causar hipotensão.

Sustrate – AR050418 – profissional de saúde



subjetiva e objetiva de isquemia do miocárdio induzida por exercício. Além disso, o propatinitrato proporcionou alívio mais rapidamente que o trinitrato de glicérol e o dinitrato de isossorbida quando utilizados no tratamento de ataque agudo da angina produzido pelo teste de tolerância a exercícios.

Os efeitos hemodinâmicos e cineangiográficos do propatinitrato sublingual obtidos 5 minutos após o uso de 10 mg de propatinitrato comparados com os parâmetros anteriores à administração de propatinitrato foram:

1. ausência de alterações significativas nas pressões médias de átrio direito e diastólica final de ventrículo esquerdo (VE), no rendimento cardíaco, no volume sistólico e no valor máximo da 1ª derivada de pressão em relação ao tempo (dP/dt máxima) de VE;
2. aumento significativo da frequência cardíaca, fração de ejeção e velocidade média de encurtamento circunferencial. (1)
3. redução significativa das pressões médias de artéria pulmonar e aorta e dP/dt máxima de VE, na resistência vascular sistêmica e nos volumes sistólico e diastólico finais do VE;
4. melhora da motilidade segmentar do VE com normalização da contratilidade.

Conclusão, o propatinitrato melhora o desempenho cardíaco assim como a motilidade da parede segmental em pacientes com doença isquêmica do coração.

O propatinitrato tem demonstrado eficiência na redução de manifestações clínicas e eletrocardiográficas de isquemia induzida por exercícios em pacientes com insuficiência coronariana crônica.

Farmacocinética

Quando administrado por via sublingual, o propatinitrato é rapidamente absorvido com efeitos hemodinâmicos com duração entre 4 – 5 horas. Os efeitos anti-angina *pectoris* são mais curtos.

O início de efeito vasodilatador é observado em 2 a 3 minutos após a administração sublingual do comprimido. O padrão geral da metabolização dos nitratos orgânicos, com denitrações sucessivas que aumentam a hidrossolubilidade e facilitam a eliminação renal. A eliminação renal dos metabólitos de nitratos orgânicos é rápida e completa, razão pela qual não há perigo de acúmulo.

Needleman e cols. demonstram que na administração oral os nitratos orgânicos são transportados diretamente ao fígado pela veia porta sendo rápida e completamente degradados no fígado de ratos antes de alcançar a circulação sistêmica (metabolismo de primeira passagem). A biotransformação resulta da hidrólise reductiva dos nitratos catalisada pela glutatíon-reductase. O uso de nitrato por via sublingual para alívio da dor nas crises anginosas é universalmente aceite. Além disso a via sublingual é utilizada também na profilaxia de quadros anginosos precipitados por um determinado tipo de esforço e, de modo a aumentar a tolerância ao exercício e assim evitar o desencadeamento da dor*

4. CONTRAINDICAÇÕES

Sustrate® não deve ser administrado nas seguintes situações:

- Pacientes com as seguintes condições: glaucoma, anemia grave, trauma craniano, aumento na pressão intracraniana, hemorragia cerebral, quadro agudo de infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva.
- Pacientes que estão utilizando citrato de sildenafil ou outros inibidores da 5-fosfodiesterase, uma vez que estes fármacos têm demonstrado potencializar os efeitos hipotensivos de propatinitrato. Os pacientes que utilizarem nitratos devem ser avisados das consequências potencialmente sérias de utilizarem sildenafil nas 24 horas subsequentes à utilização de propatinitrato em até 24 horas antes ou após

Sustrate – AR050418 – profissional de saúde



Não há estudos até o momento para ajuste de dose em populações especiais. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9 REAÇÕES ADVERSAS

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): cefaleia, vertigem, tontura, fraqueza, palpitação, taquicardia, vermelhidão da pele e inquietação.
 Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): náusea, rubor, vômito, sudorese, palidez, pele fria, colapso, síncope, cianose, respiração prejudicada, bradicardia, metemoglobinemia, erupção medicamentosa e dermatite esfoliativa.
 No período do tratamento com propatinitrato, os seguintes sintomas podem ocorrer durante o exercício físico: cefaleia, palpitação e hipotensão.
 Altas doses podem causar vômitos, inquietação, hipotensão, síncope, cianose e metemoglobinemia. Pode seguir-se pele fria, respiração prejudicada e bradicardia.

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

10. SUPERDOSE

Altas doses podem causar vômitos, inquietação, hipotensão, síncope, cianose e metemoglobinemia. Pode seguir-se pele fria, respiração prejudicada e bradicardia.
 A síncope deve ser tratada mantendo-se o paciente em uma posição recumbente com a cabeça abaixada. Intoxicações graves devem ser tratadas com aspiração e lavagem gástrica, e administração de oxigênio com respiração assistida, se necessário. Se ocorrer metemoglobinemia, administrar 1 a 4 mg/Kg de peso corporal de azul de metileno através de injeção endovenosa. A circulação pode ser mantida com infusões de plasma ou soluções de eletrólitos adequados.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS: 1.0390.0182
 Farm. Resp.: Dra. Marcia Weiss I. Campos
 CRF-RJ nº 4499

Registrado por:
FARMOQUÍMICA S/A
 Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco 1,
 1º andar, salas 101 a 104 e 106 a 108
 Rio de Janeiro – RJ
 CEP: 22775-056
 CNPJ: 33.349.473/0001-58

Sustrate - AR050418 - profissional de saúde

011013
 Bg



- Não há estudos até o momento que comprovem interações medicamentosas com: Planta medicinal, nicotina, alimento e ou outras doenças que não foram citadas até o momento.

Sustrate® não deve ser administrado concomitantemente com bebida alcoólica.

Este medicamento contém LACTOSE.

Interações com testes laboratoriais

Os nitratos, inclusive o propatinitrato, podem interferir com a reação de coloração Zlatkis-Zak causando um relatório falso de colesterol sérico diminuído.
 Não há estudos até o momento que provem a interação medicamentosa do propatinitrato com alteração de resultado de exames não laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação
 Sustrate® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) em sua embalagem original.

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

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Sustrate® é um comprimido branco, redondo, convexo e sem sulco.

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

O comprimido de Sustrate® deve ser dissolvido sob a língua ou na cavidade bucal no primeiro sinal de crise aguda de angina. A dose pode ser repetida a cada 5 minutos aproximadamente, até que o alívio seja obtido. Se a dor persistir após um total de 3 comprimidos em um período de 15 minutos, atenção médica imediata é recomendada.

Sustrate® pode ser usado de maneira profilática 5 a 10 minutos antes de iniciar atividades físicas que podem precipitar uma crise aguda com base na experiência prévia dos pacientes.

Posologia

Sustrate® é indicado para uso adulto e deve ser administrado como um comprimido sublingual na dose de 10 mg, três ou quatro vezes ao dia não excedendo 40 mg em 24 horas

A duração do tratamento é definida pelo médico do paciente, para manter os efeitos hemodinâmicos do paciente.

Sustrate - AR050418 - profissional de saúde



Fabricado por:

FARMOQUIMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300

Rio de Janeiro - RJ

CEP: 20970-032

CNPJ: 33.349.473/0003-10

Indústria Brasileira



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/05/2018.



Annex 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	Item de bula	Verificações (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/03/2013	0155879/13-0	(1470) - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	Inclusão de informações de segurança	VP e VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 50
15/04/2013	0285745/13-6	(10438) - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de informações de segurança de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão de informações de segurança	VP e VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 50
10/06/2017	1149975/17-3	(10451) - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Adequação à RDC 472/2009	VP e VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 12 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 50 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMBE HDSF)

Sustente - AR050418 - profissional de saúde

011014
cg

Sustente - AR050418 - profissional de saúde

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

011015
cg



12/12/2017	2278864/71	(10451)- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Técno de Bolo - RDC 60/12	- Apresentação, - Dado como c por quanto tempo posso guardar este medicamento.	VP e VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 12 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 50 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP)
21/05/2018	-	(10451)- MEDICAMENTO NOVO - Atenção de Técno de Bolo - RDC 60/12	- Apresentação,	VP e VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 12 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 50 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP)

Sindicato - AR050418 - profissional de saúde

Sindicato - AR050418 - profissional de saúde

[Handwritten signatures and initials]



SUSTRATE®

Farmoquímica S/A

Comprimido

EMBALAGEM HOSPITALAR

Sustrate®

propatinitrato

APRESENTAÇÃO

Comprimido – propatinitrato 10 mg – Embalagem com 200 comprimidos.

VIA SUBLINGUAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

propatinitrato 10 mg.

excipientes q.s.p. 1 comprimido.
(amido, lactose, dióxido de silício, talco e estearato de magnésio)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Sustrate® é indicado no tratamento de episódios agudos na *angina pectoris* e para prevenção de crise aguda de angina produzida por exercícios em pacientes com insuficiência coronariana crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uso nos pacientes com doença coronariana crônica, conduzindo a redução de alterações de ECG e a melhora da tolerância ao exercício físico.

Os efeitos hemodinâmicos e cineangiográficos do propatinitrato sublingual foram estudados em 20 pacientes portadores de cardiopatia isquêmica. As variáveis, obtidas em situação basal e 5 minutos após o uso de 10 mg da droga, foram comparadas entre si, tendo-se observado:

- ausência de mudanças significativas na pressão arterial direita média, na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, no débito cardíaco, no volume sistólico e no pico dp/dt;
- aumento significativo na frequência cardíaca, na fração de ejeção e na velocidade média de encurtamento circunferencial da fibra.

- diminuição significativa das pressões médias pulmonar e aórtica e ventricular esquerda em máxima dp/dt, na resistência vascular sistêmica e em volumes sistólicos e diastólicos finais do ventrículo esquerdo, melhora do movimento da parede ventricular esquerda com normalização da contratilidade, concluindo que o propatinitrato melhora o desempenho cardíaco como uma bomba como também a contratilidade segmentar nos pacientes com doença cardíaca isquêmica?

TABELA I – Efeitos hemodinâmicos, e cineangiográficos, agudos do propatinitrato na cardiopatia isquêmica sintomática (X ± DPM)

Sustrate – AR000418 – profissional de saúde

Sustrate – AR000418 – profissional de saúde

011016
B2



O volume de fluxo sanguíneo na mão mostrou um aumento marcante após uma única dose do propatinitrato pela via sublingual.⁷

¹ Santana RF, Goody M et al. Avaliação de nitratos de ação rápida através de dados clínicos e teste de esforço. [Evaluation of rapid action nitrates through clinical data and exercise test]. *Folha Médica* 1988; 97(5-6): 341-345.
² Manfroi WC, Koppe V, Vieira SR et al. Efeitos hemodinâmicos e cinesiográficos agudos do propatinitrato na cardiopatia isquêmica sintomática. [Acute hemodynamic and cinesiographic effects of propatinitrate in symptomatic ischemic cardiopathy]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 48 (3): 0147-0151, 1987.
³ Castro J, Rocha G, Guimarães BE e Rodrigues R. Avaliação dos efeitos do propatinitrato em pacientes cardiopatas isquêmicos através da cicloergometria. [Evaluation of the effects of propatinitrate in patients with ischemic cardiopathies through cycleergometry]. *Folha Médica*. 86 (4). 0279-0283, 1983

⁴ Savoli MR, Lima EY et al. Chevenitografia radioisotópica durante exercício físico em portadores de coronariopatia. Avaliação dos efeitos do propatinitrato. [Radioisotopic cineventriculography during physical exercise in patients with coronary disease. Evaluation of the effects of propatinitrate]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 41 (1): 77-83, 1983.
⁵ Oga S, Hanada S et al. Parâmetros cardiovascular e biodisponibilidade de nitrato de isosorbídi, nifedipina e propatinitrato. [Bioavailability and cardiovascular parameters of isosorbide dinitrate, nifedipine and propatinitrate]. *Folha Médica*. 80 (6): 895-898, 1980.

⁶ Belfouni Michel. Nitratos: farmacologia clínica e aplicações terapêuticas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 47 (5). 363-78, 1986.
⁷ Johnson G, Henning M e Abiad B. Rate of onset of vasodilator effect of glyceryl trinitrate, propatinitrate and erythryl tetranitrate in man. [Rate of onset of vasodilator effect of glyceryl trinitrate, propatinitrate, and erythryl tetranitrate in man]. *Scandinavian J Clin. and Lab. Investigation*. 017: 0600-0606, 1965.
⁸ Knobel, Elias et al. Tratamento da angina pectoris com nitratos. *Rev. bras. clin. ter* 15 (11-12): 376-9, 1986.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia clínica

O propatinitrato é um vasodilatador com propriedades similares àquelas do trinitrato de glicerol (nitroglicerina). Assim como o trinitrato de glicerol, induz uma leve ou nenhuma redução da resistência vascular periférica nos pacientes normotensos. Simultaneamente, com este efeito fraco na resistência dos vasos, induz uma dilatação potente da captação dos vasos na periferia. Brown e col., utilizando técnica angiográfica quantitativa computadorizada, demonstraram que a nitroglicerina sublingual, dilata tanto os segmentos normais como ateroscleróticos das artérias coronárias epicárdicas, em pacientes com cardiopatia isquêmica. A análise comparativa dos dados obtidos antes e após administração da droga mostrou que, nos segmentos normais, a área luminal (Secção transversa) aumentou em média 1,27 mm², correspondendo a aumento de 18% em relação aos valores controles. A dilatação dos segmentos estenosados resultou em aumento médio da área luminal de 0,35 mm² nas lesões moderadas e de 0,14 mm² nas lesões graves, correspondendo, respectivamente, a aumento médio da área de 22% e a redução média da resistência ao fluxo através da estenose de 25% e 38%. Embora o aumento absoluto da área luminal, seja menor nos segmentos arteriais com lesões ateroscleróticas graves do que nos segmentos com lesões moderadas, esse aumento é mais significativo em termos de porcentagem, em relação à área original. Não obstante a magnitude da dilatação do segmento estenosado seja pequena em termos de aumento do diâmetro do lumen, é substancial em relação à diminuição da resistência ao fluxo, o verdadeiro índice fisiológico para avaliar a vasodilatação.

Sustrate - AR000418 - profissional de saúde



	Basal	Após propatinitrato	P
Átmo direito (AD)	5,8 ± 2,8	4,9 ± 2,2	NS*
Artéria Pulmonar (AP)	21,8 ± 8,0	16,6 ± 9,0	0,001
Pressão Máxima do Ventriculo Esquerdo (PmáxVE)	159 ± 35	146 ± 23	0,02
Pressão Diastólica Final do Ventriculo Esquerdo (Pd2VE)	17,6 ± 10,7	16,0 ± 11,5	NS*
Aorta (AO)	112 ± 24	105 ± 17	0,05
Resistência Vascular Sistêmica (RVS)	22,0 ± 7,1	19,4 ± 5,9	0,025

(Pressões em mm Hg e resistência em unidades).
 * não significante

TABELA II - Efeitos hemodinâmicos e cinesiocardiográficos agudos do propatinitrato, na cardiopatia isquêmica sintomática (X ± DPm).

	Basal	Após propatinitrato	P
Derivada de pressão / derivada max. tempo (dP/dt máx) S* (*segundo)	1473 ± 372	1559 ± 537	NS*
Frequência Cardíaca (FC) (bpm)	75,3 ± 9,4	80,4 ± 12,4	0,01
Débito Cardíaco (DC) (L/min)	5,2 ± 1,3	5,5 ± 1,4	NS*
Volume Sistólico (VS) (mL/bat)	69,7 ± 19,2	71,3 ± 24,7	NS*
Volume Sistólico Final do Ventriculo Esquerdo (VSFVE) (mL)	89,9 ± 55,6	69,5 ± 43,4	0,001
Volume Diastólico Final do Ventriculo Esquerdo (VDFVE) (mL)	123 ± 50	139 ± 48	0,001
Fração de Ejeção (FE) (%)	47,1 ± 15,8	54,2 ± 16,4	0,01
Velocidade Média de encurtamento Circunferencial (Vcf) (UC)	0,84 ± 0,41	1,29 ± 0,56	0,001

* não significante

Use nos pacientes de doença coronária crônica (lesões > 70%):

- uma dose única durante o teste do exercício apresenta uma ação eficaz aumentando a tolerância aos esforços, com menos manifestações de falta coronariana na análise clínica (crises de angina) e electrocardiográfica⁶.

Use nos pacientes com doença coronariana crônica.

- uma única dose de propatinitrato 10 mg durante o teste do exercício mostrou redução significativa do segmento ST (relacionado ao uso de pré propatinitrato), redução das dores precordiais durante teste de stress, aumento significativo de valores da taxa do esforço da fração da ejeção ventricular esquerdo e melhoras da contratilidade segmentar. Os autores indicaram os efeitos benéficos do propatinitrato no fluxo sanguíneo coronariano⁴.

Sustrate - AR000418 - profissional de saúde



Concluíram os autores que a ação vasodilatadora direta dos nitratos sobre os segmentos estenosados das grandes artérias coronárias epicárdicas com aterosclerose contribui importante para os efeitos benéficos dessas drogas na isquemia miocárdica⁶.

A taxa de desempenho de exercícios aumentou significativamente quando o propatinitrato foi utilizado de forma isolada, mas esta aparente melhora não refletiu no eletrocardiograma. O curso de propatinitrato reduziu a duração de evidência subjetiva e objetiva de isquemia do miocárdio induzida por exercício. Além disso, o propatinitrato proporcionou alívio mais rapidamente que o trinitrato de glicerol e o dinitrato de isossorbida quando utilizados no tratamento de ataque agudo da angina produzido pelo teste de tolerância a exercícios.

Os efeitos hemodinâmicos e cinemio cardiográficos do propatinitrato sublingual obtidos 5 minutos após o uso de 10 mg de propatinitrato comparados com os parâmetros anteriores à administração de propatinitrato foram:

1. ausência de alterações significativas nas pressões médias de átrio direito e diastólica final de ventrículo esquerdo (VE), no rendimento cardíaco, no volume sistólico e no valor máximo da 1ª derivada de pressão em relação ao tempo (dp/dt máxima) de VE;
2. aumento significativo da frequência cardíaca, fração de ejeção e velocidade média de encurtamento circunferencial¹¹;
3. redução significativa das pressões médias de artéria pulmonar e aorta e dp/dt máxima de VE, na resistência vascular sistêmica e nos volumes sistólico e diastólico finais do VE;
4. melhora da motilidade segmentar do VE com normalização da contratilidade.

Conclusão, o propatinitrato melhora o desempenho cardíaco assim como a motilidade da parede segmental em pacientes com doença isquêmica do coração.

O propatinitrato tem demonstrado eficiência na redução de manifestações clínicas e eletrocardiográficas de isquemia induzida por exercícios em pacientes com insuficiência coronariana crônica.

Farmacocinética

Quando administrado por via sublingual, o propatinitrato é rapidamente absorvido com efeitos hemodinâmicos com duração entre 4 – 5 horas. Os efeitos anti-angina *pectoris* são mais curtos.

O início de efeito vasodilatador é observado em 2 a 3 minutos após a administração sublingual do comprimido.

O padrão geral da metabolização dos nitratos orgânicos, com denitrações sucessivas que aumentam a hidrossolubilidade e facilitam a eliminação renal. A eliminação renal dos metabólitos de nitratos orgânicos é rápida e completa, razão pela qual não há perigo de acúmulo.

Neeleman e cols demonstram que na administração oral os nitratos orgânicos são transportados diretamente ao fígado pela veia porta sendo rápida e completamente degradados no fígado de ratos antes de alcançar a circulação sistêmica (metabolismo de primeira passagem). A biotransformação resulta da hidrólise reductiva dos nitratos catalisada pela glutation-reductase. O uso de nitro por via sublingual para alívio da dor nas crises anginosas é universalmente aceito. Além disso a via sublingual é utilizada também na profilaxia de quadros anginosos precipitados por um determinado tipo de esforço e, de modo a aumentar a tolerância ao exercício e assim evitar o desencadeamento da dor¹²

4. CONTRAINDICAÇÕES

Sustrate* não deve ser administrado nas seguintes situações.



- Pacientes com as seguintes condições: glaucoma, anemia grave, trauma crâniano, aumento na pressão intracraniana, hemorragia cerebral, quadro agudo de infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva
- Pacientes que estão utilizando citrato de sildenafil ou outros inibidores da 5-fosfodiesterase, uma vez que estes fármacos têm demonstrado potencializar os efeitos hipotensivos de propatinitrato. Os pacientes que utilizarem nitratos devem ser avisados das consequências potencialmente sérias de utilizarem sildenafil nas 24 horas subsequentes à utilização de propatinitrato em até 24 horas antes ou após o uso de sildenafil ou outros inibidores da 5-fosfodiesterase tem sido associada à hipotensão profunda, infarto do miocárdio e, até mesmo, óbito.
- Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.
- Na cardiopatia hipertrofica obstrutiva, a utilização de nitratos pode agravar a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo¹³.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Sustrate[®] deve ser prescrito com cautela nos pacientes com: depleção de volume sanguíneo, hipotensão, hipotensão ortostática, deficiência renal ou hepática grave, hipotireoidismo, desnutrição ou hipotermia
- Tolerância ao propatinitrato: assim como a tolerância às outras formas de nitratos, o efeito de propatinitrato sublingual na tolerância ao exercício, ainda que observado, é desprezível.

Idosos

Não há evidências, até o momento, de necessidade de adequação posológica ou do aumento de risco no tratamento de idosos com propatinitrato.

Gravidez

Categoria C de risco na gravidez. "Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas". Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Pacientes recebendo fármacos anti-hipertensivos, bloqueadores beta-adrenérgicos ou fenotiazinas, associados ao propatinitrato devem ser observados em virtude de possível efeito hipotensivo aditivo. Hipotensão ortostática tem sido relatada quando bloqueadores de canal de cálcio e nitratos orgânicos, como propatinitrato, são utilizados concomitantemente
- Os efeitos vasodilatadores e hemodinâmicos do propatinitrato podem ser aumentados pela administração concomitante da aspirina



- Antidepressivos tricíclicos (p. ex. amitriptilina, desipramina e doxepina) e fármacos anticolinérgicos causam boca seca e redução das secreções salivares, podendo dificultar a dissolução do propranolol sublingual.
- Deve-se evitar a prescrição concomitante de propranolol sublingual com ergotamina e fármacos relacionados, ou deve-se monitorar os sintomas de ergotismo nos pacientes, se não for possível evitar essa associação.
- A administração de propranolol é contraindicada em pacientes que estão utilizando citrato de sildenafil ou outros inibidores da 5-fosfodiesterase. Estes fármacos têm demonstrado potencialização dos efeitos hipotensivos de nitratos orgânicos.
- O uso concomitante de propranolol e álcool pode causar hipotensão.
- Não há estudos até o momento que comprovem interações medicamentosas com: Planta medicinal, nicotina, alimento e ou outras doenças que não foram citadas até o momento.

Sustrate® não deve ser administrado concomitantemente com bebida alcoólica.

Este medicamento contém LACTOSE.

Interações com testes laboratoriais

Os nitratos, inclusive o propranolol, podem interferir com a reação de coloração Zlatkis-Zak causando um relatório falso de colesterol sérico diminuído. Não há estudos até o momento que provem a interação medicamentosa do propranolol com alteração de resultado de exames não laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Sustrate® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) em sua embalagem original.

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

Não use medicamento com prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Sustrate® é um comprimido branco, redondo, convexo e sem sulco

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

Sustrate - AR000418 - profissional de saúde



O comprimido de Sustrate® deve ser dissolvido sob a língua ou na cavidade bucal no primeiro sinal de crise aguda de angina. A dose pode ser repetida a cada 5 minutos aproximadamente, até que o alívio seja obtido. Se a dor persistir após um total de 3 comprimidos em um período de 15 minutos, atenção médica imediata é recomendada.

Sustrate® pode ser usado de maneira profilática 5 a 10 minutos antes de iniciar atividades físicas que podem precipitar uma crise aguda com base na experiência prévia dos pacientes

Posologia

Sustrate® é indicado para uso adulto e deve ser administrado como um comprimido sublingual na dose de 10 mg, três ou quatro vezes ao dia não excedendo 40 mg em 24 horas.

A duração do tratamento é definida pelo médico do paciente, para manter os efeitos hemodinâmicos do paciente

Não há estudos até o momento para ajuste de dose em populações especiais.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): cefaleia, vertigem, tontura, fraqueza, palpitação, taquicardia, vermelhidão da pele e iniquetação.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): náusea, rubor, vômito, sudorese, palidez, pele fria, colapso, síncope, cianose, respiração prejudicada, bradicardia, metemoglobinemia, erupção medicamentosa e dermatite esfoliativa.

No período do tratamento com propranolol, os seguintes sintomas podem ocorrer durante o exercício físico: cefaleia, palpitação e hipotensão.

Altas doses podem causar vômitos, iniquetação, hipotensão, síncope, cianose e metemoglobinemia. Pode seguir-se pele fria, respiração prejudicada e bradicardia.

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

10. SUPERDOSE

Altas doses podem causar vômitos, iniquetação, hipotensão, síncope, cianose e metemoglobinemia. Pode seguir-se pele fria, respiração prejudicada e bradicardia

A síncope deve ser tratada mantendo-se o paciente em uma posição recumbente com a cabeça abaixada. Intoxicações graves devem ser tratadas com aspiração e lavagem gástrica, e administração de oxigênio com respiração assistida, se necessário. Se ocorrer metemoglobinemia, administrar 1 a 4 mg/Kg de peso corporal de azul de metileno através de injeção endovenosa. A circulação pode ser mantida com infusões de plasma ou soluções de eletrólitos adequados

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

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Sustrate - AR000418 - profissional de saúde

011019
cg

PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

MS: 1.0390.0182

Farm. Resp.: Dra. Marcia Weiss I Campos
CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

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

Rio de Janeiro - RJ

CEP: 22775-056

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Fabricado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300

Rio de Janeiro - RJ

CEP: 20970-032

CNPJ: 33.349.473/0003-10

Indústria brasileira



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/05/2018.

Sustrate - AR000418 - profissional de saúde

011020

cy

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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Item de bula	Verificações (V/P/PS)	Apresentações relacionadas
01/03/2013	0153879/13-0	(1470) - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	Inclusão de informações de segurança	VP e VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
15/04/2013	0285745/13-6	(10458) - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão de informações de segurança	VP e VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
10/06/2017	1149975/17-3	(10451) - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Adequação à RDC 472/09	VP e VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP)

Sustrate - AR000418 - profissional de saúde



12/12/2017	2278864/71	(0451) - MEDICAMENTO - Alteração de Notificação de Texto de Bulb - RDC 60/12	-	-	-	-	-	- Apresentação; - Onde como e por quanto tempo possa gerar tal esse medicamento.	VP e VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 12 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP)
21/05/2018	.	(0451) - MEDICAMENTO - NOVO - Notificação de Texto de Bulb - RDC 60/12	-	-	-	-	-	- Apresentação; - Dizeres legais	VP e VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 12 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 200 (EMB HOSP)

Suizale - AR000418 - profissional de saúde

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

cloridrato de ranitidina
"Medicamento genérico Lei nº 9787, de 1999"
comprimido revestido

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome Genérico:
cloridrato de ranitidina

Forma Farmacêutica e Apresentações:

Comprimido revestido de 150 mg em embalagem com 10 comprimidos.
Comprimido revestido de 150 mg em embalagem com 20 comprimidos.
Comprimido revestido de 150 mg em embalagem com 60 comprimidos.
Comprimido revestido de 150 mg em embalagem hospitalar com 300 comprimidos.

VIA ORAL USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição:

Cada comprimido contém 168,00 mg de cloridrato de ranitidina equivalente a 150 mg de ranitidina.
Excipiente: celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, amido glicolado de sódio, dióxido de titânio, isopropanol, Eragrat E-100, polietilenoglicol-60000 e talco.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1- INDICAÇÕES

Cloridrato de ranitidina é indicado no tratamento de úlcera duodenal e úlcera gástrica benigna, incluindo aquelas associadas a agentes anti-inflamatórios não-esteroidais.
Também é usado na prevenção de úlceras duodenais associadas a agentes anti-inflamatórios não-esteroidais, incluindo ácido acetilsalicílico, especialmente em pacientes com história de doença ulcerosa péptica, úlcera duodenal relacionada à infecção por *H. pylori*, úlcera pós-operatória, esofagite de refluxo, alívio dos sintomas de refluxo gastroesofágico, síndrome de Zollinger-Ellison e dispepsia epistômica crônica, caracterizada por dor (epigástrica ou retrosternal) que está associada às refeições ou distúrbios do sono, mas não associada às condições citadas anteriormente.

Cloridrato de ranitidina é indicado, ainda, nas situações em que é desejável a redução da produção de ácido; profilaxia da úlcera de estresse em pacientes gravemente enfermos, profilaxia da hemorragia recorrente em pacientes com úlcera péptica e prevenção da síndrome de aspiração ácida (síndrome de Mendelson).

2- RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cloridrato de ranitidina proporcionou cura da úlcera duodenal em 83% dos pacientes, comparado com 32% do grupo placebo, após quatro semanas de tratamento. Pacientes com úlcera gástrica tratados por 12 semanas alcançaram a cura em 85% dos casos, comparados com 72% do grupo placebo. Taxas de cura para esofagite erosiva foram 83 e 81%, respectivamente, para os grupos que usaram 150 e 300 mg de ranitidina (grupo placebo = 58%).
JOHNSON, JA; et al. Ranitidine 300 mg at bedtime is effective for gastric ulcers: a 12-wk, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. *The Ranitidine 300 mg HS Gastric Ulcer Study Group. Am J Gastroenterol.* [S.], v. 88, n. 7, p. 1071-75, 1993.

ROUFAIL, W; et al. A study of two hundred and eight patients in premature labour treated with orally administered Ranitidine for erosive oesophagitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Glaxo Erosive Esophagitis Study Group. Aliment Pharmacol Ther.* [S.], v. 6, n. 5, p. 597-607, 1992.

LEE, FL. Comparison of twice-daily ranitidine and placebo in the treatment of duodenal ulcer - a multicentre study in the United Kingdom. [S.], v. 29, n. 3, p. 127-129, 1982.

3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O princípio ativo de cloridrato de ranitidina, a ranitidina, é um antagonista do receptor histamínico H₂ dotado de alta seletividade e rápido início de ação. Inibe a secreção basal e estimula a secreção de ácido gástrico, reduzindo tanto o volume quanto o conteúdo de ácido e de pepsina da secreção.

Efeitos Farmacodinâmicos

cloridrato de ranitidina

"Medicamento genérico Lei nº 9787, de 1999"

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido Revestido
150 mg

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

6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ranitidina tem o potencial de afetar a absorção, o metabolismo e a excreção renal de outros medicamentos. A farmacocinética alterada pode exigir ajuste na dosagem do medicamento afetado ou a interrupção do tratamento. As interações ocorrem por vários mecanismos, como:

1) Inibição do sistema oxigenase de função mista associado ao citocromo P450

A ranitidina, nas doses terapêuticas usuais, não potencializa a ação dos fármacos inativados por esse sistema de enzimas, como diazepam, lidocaina, fenitoina, propranolol e teofilina.

Houve relatos de alteração no tempo de protrombina com o uso de anticoagulantes de cumarina (por exemplo, varfarina). Devido ao índice terapêutico estreito, é recomendada monitoração cuidadosa da elevação ou da redução do tempo de protrombina durante o tratamento concomitante com a ranitidina.

2) Competição pela secreção tubular renal

Uma vez que a ranitidina é parcialmente eliminada pelo sistema catiónico, ela pode afetar a eliminação de outros medicamentos por essa rota. Doses altas de ranitidina (como as usadas no tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison) podem reduzir a excreção de procainamida e N-acetilprocainamida, o que resulta em níveis plasmáticos elevados desses fármacos.

3) Alteração do pH gástrico

A biodisponibilidade de certos fármacos pode ser afetada. Ou seja, a absorção pode ser aumentada (caso de triazolam, nifedipina, glicipizida) ou reduzida (caso de cetoconazol, atazanavir, delavirdina, gefitinibe).

Não há evidências de interação da ranitidina com amoxicilina e metronidazol. Quando altas doses (2 g) de sucralfato são administradas concomitantemente com ranitidina, a absorção desta pode ser reduzida. Tal efeito não é observado caso o sucralfato seja tomado duas horas após a ranitidina.

O uso simultâneo com cetoconazol pode resultar na redução da absorção do cetoconazol. Os pacientes devem receber a ranitidina duas horas após o uso do cetoconazol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Aspecto físico:

Comprimido revestido circular, biconvexo, de cor branca e isento de material estranho.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Os comprimidos de cloridrato de ranitidina devem ser administrados com um copo de água. Caso uma dose seja esquecida, deve ser tomada o quanto antes, prosseguindo-se com o horário normal das demais doses.

Posologia

• Adultos

Úlcera duodenal e úlcera gástrica benigna

Tratamento agudo:

A dose-padrão usual para o tratamento agudo de úlcera gástrica benigna e úlcera duodenal é de 150 mg, duas vezes ao dia, ou dose única de 300 mg à noite. Na maioria dos casos de úlcera duodenal e úlcera gástrica benigna, a cicatrização ocorre dentro de quatro semanas. Em alguns pacientes, esse período pode se estender até oito semanas.

Na úlcera duodenal, com 300 mg duas vezes ao dia durante quatro semanas, obtêm-se taxas de cicatrização maiores do que com 150 mg, duas vezes ao dia (ou 300 mg à noite), durante quatro semanas. O aumento da dose não tem sido associado à maior incidência de efeitos colaterais.

Tratamento de longo prazo.

No tratamento de longo prazo, a dose geralmente utilizada é de 150 mg à noite. O tabagismo está relacionado à maior frequência de recorrência de úlcera duodenal. Em pacientes fumantes que não conseguem evitar fumar durante o tratamento, uma dose de 300 mg à noite proporciona benefício terapêutico adicional sobre o regime de doses de 150 mg.

Úlcera péptica associada ao uso de anti-inflamatórios não-esteroidais

Tratamento agudo:

A ranitidina tem, relativamente, ação de longa duração. Portanto, a dose única de 150 mg, inibe de forma eficaz a secreção ácida gástrica por 12 horas. Evidências clínicas demonstraram que a combinação da ranitidina oral com a amoxicilina e o metronidazol é capaz de erradicar o *Helicobacter pylori* em aproximadamente 90% dos pacientes. Essa terapia combinada mostrou ser capaz de reduzir significativamente a recorrência de úlcera duodenal. A infecção por *H. pylori* ocorre em cerca de 95% dos pacientes com úlcera duodenal, e em 80% daqueles com úlcera gástrica.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de 150 mg de ranitidina, as concentrações plasmáticas máximas (300 a 550 ng/mL) ocorrem após 1-3 horas. Dois picos distintos ou um platô na fase de absorção resultam da reabsorção da droga excretada para o intestino. A biodisponibilidade absoluta da ranitidina é de 50-60%, e as concentrações plasmáticas aumentam de maneira proporcional ao aumento da dose até 300 mg.

Distribuição

Ranitidina não mostra ligação extensa a proteínas plasmáticas (15%), mas exibe um grande volume de distribuição variando de 96 a 142 litros.

Metabolismo

A ranitidina não é extensivamente metabolizada. Seu metabolismo após a administração oral é similar ao observado após o uso intravenoso. Cerca de 6% da dose são excretados na urina como N-óxido, 2% como S-óxido, 2% como desmetilranitidina e 1% a 2% como análogo do ácido fólico.

Eliminação

A concentração plasmática diminui de maneira biexponencial, com uma meia vida terminal de duas a três horas. A principal via de eliminação é a renal. Após administração oral de 150 mg de ³H-ranitidina, 96% da dose foi recuperada, 26% nas fezes e 70% na urina, dos quais 35% consistiam na droga original inalterada. Menos de 3% da dose é excretada na bile. O *clearance* renal é de aproximadamente 500 mL/min, o que excede a filtração glomerular, indicando secreção renal tubular.

Pacientes acima de 50 anos de idade

Em pacientes com mais de 50 anos de idade, a meia vida é prolongada (3 a 4 horas) e o *clearance* é reduzido, o que é compatível com a diminuição da função renal relacionada à idade. No entanto, a exposição sistêmica e o acúmulo são 50% maiores. Essa diferença excede o efeito da função renal em declínio e indica aumento da biodisponibilidade nesse grupo de pacientes.

4- CONTRAINDICAÇÕES

Cloridrato de ranitidina é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

Categoria B 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 tratamento com ranitidina pode mascarar sintomas relacionados ao carcinoma gástrico e, assim, retardar o diagnóstico da doença. Diante de suspeita de úlcera gástrica, deve ser excluída a possibilidade de patologia maligna antes de se instituir a terapia com cloridrato de ranitidina. Como a ranitidina é excretada por via renal, é esperado que os níveis plasmáticos aumentem ou se prolonguem diante de insuficiência renal. Na vigência de insuficiência renal, recomenda-se ajuste posológico, de acordo com o *clearance*.

Deve-se evitar o uso de ranitidina em pacientes com história de porfiria aguda, visto que há relatos, embora raros, de crises dessa doença precipitadas pela ranitidina. É recomendado o monitoramento regular dos pacientes que estão em terapia concomitante com anti-inflamatórios não-esteroidais e ranitidina, especialmente dos idosos e daqueles com histórico de úlcera péptica.

Em idosos, pacientes com doença pulmonar crônica, diabetes ou imunodeprimidos, pode haver aumento do risco de desenvolver pneumonia comunitária. Em um grande estudo epidemiológico, observou-se risco relativo ajustado de 1,63 (95% IC, 1,07-2,48) em usuários de drogas antagonistas do receptor H₂, em comparação a pacientes que interromperam o tratamento.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não há efeitos reportados relacionados ao uso de cloridrato de ranitidina.

Fertilidade

Não há dados sobre o efeito da ranitidina na fertilidade humana. Não houve efeitos na fertilidade masculina ou feminina em estudos realizados em animais.

Gravidez e lactação

A ranitidina atravessa a barreira placentária e é secretada no leite materno. Como qualquer droga, o medicamento só deve ser usado durante a gravidez e o aleitamento caso seja essencial.

Categoria B de risco na gravidez.

- Mudanças transitórias e reversíveis nos exames de função hepática. Esses sintomas são normalmente reversíveis.

- Erupções cutâneas.

Reações muito raras (<1/10.000)

- Leucopenia e trombocitopenia, geralmente reversíveis, agranulocitose ou pancitopenia, algumas vezes com hipoplasia ou aplasia medulares.
- Choque anafilático. Conforme relatos, esses eventos ocorreram após uma única dose.
- Confusão mental, depressão e alucinação reversíveis. Esses sintomas foram relatados predominantemente por pacientes gravemente enfermos e por idosos.
- Cefaleia (às vezes, grave), vertigem e movimentos involuntários reversíveis.
- Visão turva reversível. Esse sintoma é sugestivo de alteração de acomodação visual.
- Como ocorre com outros antagonistas do receptor H₂, bradicardia, bloqueio atrioventricular e assístolia (apenas quando se usa a apresentação injetável).

- Vasculite.

- Pancreatite aguda, diarreia.

- Hepatite (hepatocelular, hepatocanalicular ou mista), com ou sem icterícia. Esses sintomas são normalmente reversíveis.

- Eritema multiforme, alopecia.

- Artralgia e mialgia.

- Nefrite aguda intersticial.

- Impotência reversível e alterações nas mamas (como ginecomastia e galactorreia).

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

10- SUPERDOSE

Devido à elevada especificidade de ação da ranitidina, não é esperada a ocorrência de problemas de maior gravidade no caso de eventual superdosagem de cloridrato de ranitidina. Se necessário, no entanto, pode ser instituída terapia sintomática e de suporte, assim como a remoção da droga por hemodiálise.

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

III- DIZERES LEGAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S. nº 1.0917.00.75

Farm. Resp.: Dr. Jadir Vieira Junior - CRF - MG nº 10.681

Registro por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Rua Otacilio Esteves da Silva, 40 - Granjas Betânia

CEP 36.047-400 - Juiz de Fora - MG

CNPJ 17.875.154/0001-20 - Indústria Brasileira

Fabricado por:

MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Rua Fernando Lamare, 255 - Distrito Industrial

CEP. 36.092-030 - Juiz de Fora - MG

CNPJ: 17.875.154/0003-91 - Indústria Brasileira

SAC: 0800 032 4087

www.medquimica.com

sac@lupin.com



No caso de úlceras que se desenvolvem durante a terapia com anti-inflamatórios não-esteroidais ou associadas ao uso continuado dessas drogas, podem ser necessárias de oito a doze semanas de tratamento com ranitidina, administrando 150 mg, duas vezes ao dia, ou 300 mg à noite.

Prevenção.
Para a prevenção de úlceras duodenais associadas ao uso de anti-inflamatórios não-esteroidais, podem ser administrados concomitantemente 150 mg de ranitidina duas vezes ao dia.

Úlceras duodenais associadas à infecção por *Helicobacter pylori*

A dose de 300 mg à noite (ou 150 mg, duas vezes ao dia) de ranitidina pode ser administrada em associação com 750 mg de amoxicilina oral três vezes ao dia e 500 mg de metronidazol três vezes ao dia, por duas semanas. Terminado esse período, a terapia deve ser continuada por mais duas semanas apenas com cloridrato de ranitidina. Esse regime reduz significativamente a recidiva de úlcera duodenal.

Úlcera pós-operatória

O regime-padrão é de 150 mg, duas vezes ao dia. Na maioria dos casos, a cicatrização ocorre dentro de quatro semanas, mas em alguns pacientes esse período pode se estender até oito semanas.

Refluxo gastroesofágico

Tratamento agudo:

Na esofagite de refluxo, recomenda-se 150 mg, duas vezes ao dia, ou 300 mg, à noite, durante oito semanas. O período de tratamento pode se estender até 12 semanas, se necessário. Em pacientes com esofagite moderada ou grave, a dose pode ser aumentada para 150 mg, quatro vezes ao dia, por até 12 semanas.

Tratamento de longo prazo.

A dose oral recomendada é de 150 mg, duas vezes ao dia.

Alívio dos sintomas:

Recomenda-se 150 mg, duas vezes ao dia, durante duas semanas. O tratamento pode ser continuado por mais duas semanas nos pacientes que não respondem adequadamente à terapia inicial.

Síndrome de Zollinger-Ellison

A dose inicial recomendada é de 150 mg, três vezes ao dia, e pode ser aumentada, se necessário. Doses diárias de até 6 g têm sido bem toleradas.

Dispepsia episódica crônica

A dose-padrão recomendada é de 150 mg, duas vezes ao dia, por até seis semanas. Qualquer paciente que não responda à terapia ou que tenha recidiva logo após o tratamento deve ser investigado.

Profilaxia da síndrome de Mendelson (pneumonia por broncoaspiração)

Deve-se utilizar a dose de 150 mg duas horas antes da anestesia e, preferivelmente, 150 mg na noite anterior. Em pacientes em trabalho de parto, a dose recomendada é de 150 mg a cada seis horas. Porém, se for necessária anestesia geral, recomenda-se que, adicionalmente, seja administrado um antiácido (por exemplo, citrato de sódio).

Profilaxia da hemorragia decorrente de estresse em pacientes gravemente enfermos/profilaxia de hemorragia recorrente em pacientes com sangramento devido à ulceração péptica

O uso da dose de 150 mg por via oral, duas vezes ao dia, logo que o paciente possa ingerir alimentos normalmente.

• Crianças

A dose oral recomendada para o tratamento de úlcera péptica em crianças é de 2 a 4 mg/kg, duas vezes ao dia. Pode-se chegar ao máximo de 300 mg de ranitidina por dia.

• Pacientes acima de 50 anos de idade

(ver Farmacocinética, Populações Especiais de Pacientes, Pacientes acima de 50 anos de idade). Não existe a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosos.

• Insuficiência renal

Pode ocorrer acúmulo de ranitidina, resultando em elevadas concentrações plasmáticas, nos pacientes com insuficiência renal grave (*creatinina* de creatinina abaixo de 30 mL/min). Nestes casos, a dose diária de ranitidina deve ser de 150 mg. Pacientes sob diálise peritoneal crônica ambulatorial ou hemodiálise crônica devem ingerir 150 mg de ranitidina imediatamente após a diálise.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou misturado.

9- REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão classificadas segundo o sistema orgânico e a frequência – muito comum (>1/10), comum (>1/100, <1/10), incomum (>1/1.000, <1/100), rara (>1/10.000, <1/1.000) e muito rara (<1/10.000).

Os eventos adversos foram estimados com base em relatos espontâneos pós-comercialização.

Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000)

- Reações de hipersensibilidade (urticária, edema angioneurótico, febre, broncoespasmo, hipotensão e dor no peito) (Conforme relatos, esses eventos ocorreram após uma única dose.

[Handwritten signatures and marks]

Histórico de Alteração para a Bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
094194/13-8	(10459) Medicamento Genérico - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	08/11/2013	08/11/2013	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.
0306199/15-0	(10452) Medicamento Genérico - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	08/04/2015	08/04/2015	- DIZERES LEGAIS
Versão atual	(10452) Medicamento Genérico - Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	06/12/2016	06/12/2016	- DIZERES LEGAIS



União Química
FARMACÉUTICA NACIONAL S/A

699

VIVERDAL®
risperidona

Comprimido revestido

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido revestido 1 mg: embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.
Comprimido revestido 2 mg: embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.
Comprimido revestido 3 mg: embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de 1 mg contém:

risperidona..... 1,0 mg
Excipientes: amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de 2 mg contém:

risperidona..... 2,0 mg
Excipientes: amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante amarelo crepúsculo laca.

Cada comprimido revestido de 3 mg contém:

risperidona..... 3,0 mg
Excipientes: amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante D&C amarelo nº 10 laca.

VIVERDAL®
(risperidona)

União Química Farmacéutica Nacional S.A.

Comprimido revestido
1 mg, 2 mg e 3 mg

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

VIVERDAL é um medicamento usado para tratar as assim chamadas psicoses (por exemplo, esquizofrenia). Isto significa que ele tem um efeito favorável sobre um certo número de transtornos relacionados ao pensamento, às emoções e/ou às atividades, tais como: confusão, alucinações, distúrbios da percepção (por exemplo, ouvir vozes de alguém que não está presente), desconfiança incomum, isolamento da sociedade, ser excessivamente introvertido etc.

VIVERDAL também melhora a ansiedade, a tensão e o estado mental alterado por estes transtornos.

VIVERDAL pode ser usado tanto em quadros de início súbito (agudos) como nos de longa duração (crônicos).

Além disso, após o alívio dos sintomas, VIVERDAL é usado para manter os distúrbios sob controle, isto é, para prevenir recaídas.

A substância ativa do VIVERDAL é a risperidona.

VIVERDAL é usado, também, em outras condições, especificamente para controlar os transtornos do comportamento tais como agressão verbal e física, desconfiança doentia, agitação e vagar em pessoas que perderam suas funções mentais (isto é, pessoas com demência)

Outra condição para a qual você pode receber VIVERDAL é a mania, caracterizada por sintomas como humor elevado, expansivo ou irriável, autoestima aumentada, necessidade de sono reduzida, pressão para falar, pensamento acelerado, redução da atenção e concentração ou diminuição da capacidade de julgamento, incluindo comportamentos inadequados ou agressivos

VIVERDAL também pode ser usado para o tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista, em crianças e adolescentes, incluindo sintomas de agressão a outros, como autogressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor

011026

B9

[Handwritten signatures and marks]

Como ocorre com outros antipsicóticos, VIVERDAL deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzam o limiar de convulsão. Portanto, informe ao médico se você tem ou já teve convulsões no passado ou outras condições que potencialmente reduzam o limiar de convulsão.

Agentes antipsicóticos podem comprometer a capacidade do corpo de reduzir a temperatura central. Portanto, informe ao médico se você realiza exercícios intensos, se expõe a calor intenso, exerce atividades que causam desidratação ou faz uso concomitante de medicamentos com atividade colinérgica.

Ganho de peso
Tente comer moderadamente, pois VIVERDAL pode induzir ganho de peso.

Doenças cardiovasculares, diabetes, insuficiência renal (dos rins) ou hepática (do fígado), doença de Parkinson, demência de corpos de Lewy, ou epilepsia
Se você sofre de algum destes problemas, informe seu médico. Supervisão médica cuidadosa pode ser necessária durante o tratamento com VIVERDAL e a posologia talvez tenha que ser ajustada.

Pessoas idosas
Pessoas idosas devem tomar doses menores de VIVERDAL do que as prescritas para os demais pacientes adultos (ver item "6. Como devo usar este medicamento?")

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
VIVERDAL pode afetar sua vigilância ou sua capacidade para dirigir. Durante o tratamento você não deve dirigir veículos ou operar máquinas, antes de seu médico avaliar sua sensibilidade a VIVERDAL, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez
Se você está grávida ou planejando engravidar, você deve conversar com seu médico, que decidirá se você pode ou não tomar VIVERDAL.

Agitação, rigidez muscular e/ou fraqueza, sonolência, agitação, problemas respiratórios ou dificuldade na alimentação podem ocorrer nos recém-nascidos de mães que usaram a risperidona no último trimestre de sua gravidez.

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

Amamentação
Não amamente se estiver tomando VIVERDAL. Consulte seu médico neste caso.

Interação com alimentos
Os alimentos não afetam a absorção de VIVERDAL.

Ingestão concomitante com outros medicamentos e álcool
VIVERDAL pode intensificar o efeito do álcool e de medicamentos que reduzem a capacidade para reagir ("tranquilizantes", analgésicos narcóticos, certos anti-histamínicos, certos antidepressivos). Assim, não ingira bebidas alcoólicas e tome estes medicamentos apenas se seu médico prescrever-lhes.

Informe seu médico se você está tomando remédios para tratar doença de Parkinson, pois alguns deles (agonistas dopaminérgicos, como a levodopa) podem agir contrariamente ao VIVERDAL.

Se você estiver tomando medicamentos para pressão alta, consulte o seu médico, uma vez que tomar esses medicamentos com VIVERDAL pode fazer com que a pressão arterial caia demais.

VIVERDAL deve ser usado com cuidado quando você estiver usando medicamentos que alteram a atividade elétrica do coração, como, entre outros, mas não restrito a: medicamentos para malária, distúrbios do ritmo cardíaco, alergias, outros antipsicóticos, antidepressivos, diuréticos ou outros medicamentos que afetem os eletrólitos no organismo (sódio, potássio, magnésio).

Alguns medicamentos, quando tomados com VIVERDAL, podem aumentar ou diminuir o nível de VIVERDAL no seu sangue. Portanto, informe ao médico se você iniciar e/ou interromper o tratamento com algum dos medicamentos a seguir, pois pode ser necessário alterar a dose de VIVERDAL.

- **Medicamentos que podem aumentar o nível de risperidona em seu sangue:** flixetina e paroxetina, medicamentos utilizados principalmente no tratamento da depressão e de distúrbios da ansiedade; itracozazol e cetecunazol, medicamentos para tratar infecções causadas por fungos; certos medicamentos usados no

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
O controle dos sintomas é observado com o decorrer do tratamento.

A risperidona é um antagonista seletivo das monoaminas cerebrais (neurotransmissores), com propriedades únicas. Ela tem uma alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e dopaminérgicos D₂. A risperidona liga-se igualmente aos receptores alfa-1, adrenérgicos e, com menor afinidade, aos receptores histaminérgicos H₁ e adrenérgicos alfa-2. A risperidona não tem afinidade pelos receptores colinérgicos. Apesar de a risperidona ser um antagonista D₂ potente, o que é considerado como ação responsável pela melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia, o seu efeito depressor da atividade motora e indutor de catalepsia é menos potente do que os neurolépticos clássicos.

O antagonismo balanceado serotoninérgico e dopaminérgico central pode reduzir a possibilidade de desenvolver efeitos extrapiramidais e estende a atividade terapêutica sobre os sintomas negativos e afetivos da esquizofrenia. A solução oral e os comprimidos revestidos de risperidona são bioequivalentes.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
Não tome VIVERDAL se você for alérgico a este medicamento ou a qualquer componente de sua fórmula. A alergia pode ser reconhecida, por exemplo, por erupção da pele, coceira, encurtamento da respiração ou inchaço facial. Na ocorrência de qualquer um destes sintomas, contacte seu médico imediatamente.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Estudos em pacientes idosos com demência demonstraram que a risperidona administrada isoladamente ou com furosemida está associado a um maior índice de óbito. Informe seu médico se você estiver tomando furosemida. A furosemida é um medicamento utilizado para o tratamento de pressão alta ou inchaço de partes do corpo pelo acúmulo de excesso de fluido. Não houve aumento na incidência de mortalidade entre pacientes recebendo outros diuréticos concomitantemente com risperidona. Independentemente do tratamento, a desidratação foi um fator geral de risco para mortalidade e deve, portanto, ser evitada cuidadosamente em pacientes idosos com demência.

Em pacientes idosos com demência, alterações repentinas no estado mental, fraqueza repentina ou paralisia da face, braços ou pernas, especialmente de um lado, ou casos de fala arrastada, têm sido observados. Se algum destes sintomas ocorrer, mesmo que durante um curto período de tempo, procure seu médico imediatamente.

O uso do VIVERDAL com medicamentos para o tratamento de pressão alta pode resultar em pressão baixa. Portanto, se você precisar usar VIVERDAL e medicamentos para reduzir a pressão arterial, consulte o seu médico.

Diga a seu médico se você ou alguém em sua família tem histórico de coágulos no sangue. Estes coágulos foram encontrados nos pulmões e pernas de pacientes que utilizam a risperidona. Coágulos de sangue nos pulmões podem ser fatais.

Durante um tratamento prolongado, VIVERDAL pode causar contraturas involuntárias no rosto. Se isto acontecer, consulte seu médico.

VIVERDAL também pode provocar muito raramente um estado de confusão mental, redução da consciência, febre alta ou sensação de contratura muscular. Nestes casos, procure seu médico imediatamente e informe que você está tomando VIVERDAL.

Como números perigosamente baixos de um certo tipo de células brancas do sangue, necessárias no combate a infecções no seu sangue, têm sido encontrados muito raramente em pacientes tomando risperidona, seu médico deverá verificar sua contagem de células brancas. Diga a seu médico se você sabe que já apresentou níveis baixos de células brancas no passado (que podem ou não ter sido causados por outros medicamentos).

Aumento de açúcar no sangue tem sido relatado muito raramente. Procure seu médico se você apresentar sintomas como sede excessiva ou aumento da vontade de urinar.

VIVERDAL deve ser usado com cuidado, e apenas após a consulta com o seu médico, se você tiver problemas de coração, particularmente ritmo cardíaco irregular, anormalidades da atividade elétrica do coração (síndrome de intervalo QT longo) ou se usar medicamentos que podem alterar a atividade elétrica do coração.

Em poucas pessoas usando medicamentos chamados de "antagonistas alfa 1a-adrenérgicos", incluindo a risperidona, durante uma operação nos olhos por turvação do cristalino (catarata), a pupila (círculo preto no meio do olho) pode não aumentar de tamanho conforme necessário. Além disso, durante a cirurgia, a íris (parte colorida do olho) pode se tornar flácida, provocando danos nos olhos. Informe seu médico que você está fazendo uso deste medicamento, caso esteja planejando uma operação nos olhos.

Alguns medicamentos (bloqueadores alfa-adrenérgicos) provocam ereção prolongada e dolorosa do pênis, a qual foi relatada, também, com a risperidona no período de vigilância pós-comercialização.

VIVERDAL apresenta efeito antiemético (inibição do vômito) que pode mascarar os efeitos e sintomas da superdosagem com certos medicamentos ou de condições como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

tratamento da AIDS, tais como ritonavir, zalcitabina, um medicamento usado para tratar pressão alta e/ou ritmo anormal do coração; sertralina e fluoxetina, medicamentos usados para tratar depressão e outros transtornos psiquiátricos

- **Medicamentos que podem diminuir o nível de risperidona no seu sangue:** carbamazepina, um medicamento usado principalmente para epilepsia ou neuralgia do trigêmeo (crises de dor intensa na face); rifampicina, um medicamento para tratar algumas infecções.

A cimetidina e a ranitidina, dois medicamentos para redução da acidez estomacal, podem aumentar levemente a quantidade de VIVERDAL no sangue, mas é improvável que possam alterar os efeitos de VIVERDAL.

A eritromicina, um antibiótico, não apresenta efeito sobre o nível de VIVERDAL no sangue. O topiramato, um medicamento utilizado para tratar epilepsia e enxaqueca, não apresenta um efeito significativo sobre o nível de risperidona no sangue.

A gaitanamina e a donepezila, medicamentos utilizados no tratamento da demência, não apresentam efeitos sobre o VIVERDAL.

A risperidona não demonstrou efeitos sobre o lítio e o valproato, dois medicamentos utilizados no tratamento da mania, ou sobre a digoxina, um medicamento para o coração.

Tomar VIVERDAL com furosemida, um medicamento utilizado para tratar condições como insuficiência cardíaca e hipertensão, pode ser uma associação perigosa em idosos com demência. Informe seu médico se você estiver tomando furosemida.

Informe seu médico se você está tomando qualquer outro medicamento. Ele decidirá quais os medicamentos que você pode utilizar com VIVERDAL.

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?

Mantenha o produto em sua embalagem original e conserve em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteja da umidade. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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.

Você pode identificar a concentração dos comprimidos revestidos pela sua cor e tamanho. Isto é importante porque há 3 tipos de comprimidos revestidos, cada um contendo uma quantidade diferente de risperidona.

Aspecto físico (comprimido revestido de 1 mg): comprimido revestido cor branca, circular, biconvexo, vincado, contendo núcleo branco.

Aspecto físico (comprimido revestido de 2 mg): comprimido revestido cor salmão, circular, biconvexo, vincado, contendo núcleo branco.

Aspecto físico (comprimido revestido de 3 mg): comprimido revestido cor amarela, circular, biconvexo, vincado, contendo núcleo branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

VIVERDAL é apresentado na forma de comprimidos ou solução que devem ser tomados por via oral. Você pode tomar VIVERDAL com as refeições ou entre elas. Os comprimidos devem ser ingeridos com uma boa quantidade de água.

É muito importante que a quantidade correta de VIVERDAL seja tomada, mas isto varia de pessoa para pessoa. E por isto que seu médico ajustará o número e a concentração dos comprimidos, até que o efeito desejado seja obtido. Então, siga as instruções de seu médico cuidadosamente e não altere ou interrompa a dose sem consultá-lo.

Posologia
- Esquizofrenia
Adultos

VIVERDAL pode ser administrado uma ou duas vezes ao dia. A dose inicial recomendada é de 2 mg/dia. A dose pode ser aumentada para 4 mg no segundo dia. A partir de então a dose deve permanecer inalterada, ou ser posteriormente individualizada, se necessário.

A maioria dos pacientes beneficia-se de doses entre 4 e 6 mg/dia. Em alguns pacientes uma titulação mais lenta ou uma dose inicial e de manutenção mais baixa pode ser apropriada.

Doses acima de 10 mg/dia não se mostraram superiores em eficácia em relação a doses mais baixas, e podem provocar mais sintomas extrapiramidais. A segurança de doses superiores a 16 mg/dia não foi avaliada e, portanto, não devem ser usadas.

Um benzodiazepínico pode ser associado ao VIVERDAL quando uma sedação adicional for necessária.

Populações especiais

Pacientes idosos (65 anos ou mais)

A dose inicial recomendada é de 0,5 mg, duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada com incrementos de 0,5 mg, duas vezes ao dia, até uma dose de 1 a 2 mg, duas vezes ao dia.

Pacientes pediátricos (13 a 17 anos)

Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de no mínimo 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 3 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 1 a 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas.

Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.

Não existem estudos sobre o uso de risperidona em crianças menores de 13 anos de idade.

Transferência de outros antipsicóticos para VIVERDAL

Quando medicamento apropriado, é recomendado que seja feita uma descontinuação gradual do tratamento anterior, quando a terapia com VIVERDAL é iniciada. Se for também medicamento apropriado, iniciar a terapia com VIVERDAL no lugar da próxima injeção programada de antipsicóticos *depot*. A manutenção de medicamentos antiparkinsonianos deve ser periodicamente reavaliada pelo médico.

- Agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência relacionada à doença de Alzheimer

A dose inicial recomendada é de 0,25 mg duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente, com incrementos de 0,25 mg duas vezes ao dia, com intervalo mínimo de 2 dias, se necessário. A dose ótima é 0,5 mg duas vezes ao dia para a maioria dos pacientes. No entanto, alguns pacientes podem beneficiar-se com doses de até 1 mg duas vezes ao dia. Uma vez que o paciente atingiu a dose ótima, a administração uma vez ao dia pode ser considerada. Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo de VIVERDAL deve ser avaliado e justificado periodicamente.

- Transtorno do humor bipolar: mania

Adultos

Para uso associado a estabilizadores do humor, recomenda-se uma dose inicial de VIVERDAL de 2 mg, uma vez ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente com incrementos de até 2 mg/dia, com intervalo mínimo de 2 dias. A maioria dos pacientes irá se beneficiar de doses entre 2 e 6 mg/dia.

Para uso em monoterapia, recomenda-se uma dose inicial de VIVERDAL de 2 ou 3 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser ajustada em 1 mg ao dia, em intervalo não inferior a 24 horas. Recomenda-se uma dose de 2-6 mg/dia.

Populações especiais

Pacientes pediátricos (10 a 17 anos)

Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de no mínimo 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 2,5 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 0,5 e 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas.

Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.

Assim como todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo do VIVERDAL deve ser avaliado e justificado constantemente.

Não existem estudos sobre risperidona no tratamento de mania em crianças com menos de 10 anos de idade.

Dados de estudos clínicos

A seguir listamos as reações adversas observadas em estudos clínicos em pacientes adultos com vários transtornos psiquiátricos, pacientes idosos com demência e pacientes pediátricos. A maioria das reações adversas foi de gravidade leve a moderada.

- Pacientes adultos

As seguintes reações adversas relacionadas por $\geq 1\%$ dos pacientes adultos tratados com risperidona:

Infecções e infestações: nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sinusite, infecção do trato urinário.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: anemia.

Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade.

Distúrbios psiquiátricos: insônia, ansiedade, nervosismo.

Distúrbios do sistema nervoso: Parkinsonismo (movimento lento ou comprometido, sensação de rigidez ou tensão dos músculos, tornando seus movimentos irregulares, e, algumas vezes, até mesmo a sensação de movimento "congelado" e depois reiniciando. Outros sinais de parkinsonismo incluem: movimento lento e embaralhado, tremor em descanso, aumento da saliva e/ou baba, e perda da expressão do rosto)*, acalasia (incapacidade de permanecer sentado, inquietação motora e sensação de tremor muscular)*, sonolência, tontura, sedação, tremor*, distonia (contração involuntária lenta ou sustentada dos músculos que pode envolver qualquer parte do corpo e resultar em postura anormal, embora, geralmente, os músculos da face estejam envolvidos, incluindo movimentos anormais dos olhos, boca, língua ou mandíbula)*, letargia, tontura postural, discinesia* (movimentos involuntários dos músculos, podendo incluir movimentos repetitivos, espásticos ou contorcidos ou contorções), síncope (desmaio).

Distúrbios oftalmológicos: visão turva.

Distúrbios auditivos e do labirinto: dor de ouvido.

Distúrbios cardíacos: taquicardia (batimentos acelerados do coração)

Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática (pressão baixa ao se levantar), hipotensão (pressão baixa).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: congestão nasal, dispnéia (encurtamento da respiração), epistaxe (sangramento pelo nariz), congestão sinusal.

Distúrbios gastrointestinais: náusea, constipação, dispepsia, vômitos, diarreia, hipersecreção salivar (secreção excessiva de saliva), boca seca, desconforto abdominal, dor abdominal, desconforto estomacal, dor na região superior do abdome.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: erupção cutânea, pele seca, caspa, dermatite seborreica, hiperqueratose.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor nas costas, artralgia (dor nas articulações), dor nas extremidades.

Distúrbios renais e urinários: incontinência (falta de controle) urinária.

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: distúrbios da ejaculação.

Distúrbios gerais: fadiga, astenia, febre, dor torácica.

Testes: aumento da creatina fosfoquinase no sangue, aumento da frequência cardíaca.

*Parkinsonismo inclui: distúrbio extrapiramidal, rigidez musculoesquelética, Parkinsonismo, rigidez da roda dentada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, face em máscara, rigidez muscular e Doença de Parkinson. Acalasia inclui: acalasia e agitação. Distonia inclui: distonia, espasmos musculares, contrações musculares involuntárias, contratura muscular, oculoparálise, paralisia da língua. Tremores incluem: tremores e tremor Parkinsoniano de repouso. Discinesia inclui: discinesia, espasmos musculares involuntários, coreia e coreoatetose.

- Pacientes idosos

As reações adversas foram relacionadas por pacientes por $\geq 1\%$ dos pacientes idosos com demência tratados com risperidona, incluindo apenas as reações não mencionadas anteriormente ou as reações adversas com frequência maior ou igual a duas vezes a frequência das reações adversas mencionadas anteriormente:

Infecções e infestações: infecção do trato urinário, pneumonia, celulite.

Distúrbios nutricionais e do metabolismo: diminuição do apetite.

Distúrbios psiquiátricos: estado confusional.

Distúrbios do sistema nervoso: letargia, ataque isquêmico transitório, nível deprimido de consciência, produção excessiva de saliva, acidente vascular cerebral (perda repentina do suprimento de sangue ao cérebro)

Distúrbios oftalmológicos: conjuntivite.

Distúrbios vasculares: hipotensão (pressão baixa)

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: tosse, rinorreia (secreção nasal)

Distúrbios gastrintestinais: disálgia (dificuldade para engolir), fecaloma (fezes muito duras).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: eritema (vermelhidão da pele).

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: postura anormal, inchaço articular.

Distúrbios gerais: edema periférico, febre, distúrbio de marcha, edema depressivo e

- Autismo

Pacientes pediátricos (5 a 17 anos)

A dose de VIVERDAL deve ser individualizada de acordo com as necessidades e a resposta do paciente.

O tratamento deve ser iniciado com 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg.

No dia 4, a dose deve ser aumentada em 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e em 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg.

Essa dose deve ser mantida e a resposta deve ser avaliada ao redor do 14º dia. Apenas para os pacientes que não obtiverem resposta clínica suficiente, aumentos adicionais da dose devem ser considerados. Os aumentos da dose devem ser realizados em intervalos ≥ 2 semanas em aumentos de 0,25 mg para pacientes < 20 kg ou 0,5 mg para pacientes ≥ 20 kg.

Em estudos clínicos, a dose máxima estudada não excedeu uma dose diária total de 1,5 mg em pacientes < 20 kg, 2,5 mg em pacientes ≥ 20 kg ou 3,5 mg em pacientes > 45 kg. Doses inferiores a 0,25 mg/dia não se mostraram efetivos nos estudos clínicos.

Doses de VIVERDAL em pacientes pediátricos com autismo (total em mg/dia)

Peso	Dias 1 - 3	Dias 4 - 14*	Incrementos quando for necessário aumentar a dose	Intervalo posológico
< 20 kg	0,25 mg	0,5 mg	+0,25 mg em intervalos ≥ 2 semanas	0,5 mg - 1,5 mg
≥ 20 kg	0,5 mg	1,0 mg	+0,5 mg em intervalos ≥ 2 semanas	1,0 mg - 2,5 mg*

*pacientes pesando > 45 kg podem necessitar de doses maiores; a dose máxima avaliada foi 3,5 mg/dia.

VIVERDAL pode ser administrado uma vez ao dia ou duas vezes ao dia.

Os pacientes que apresentarem sonolência podem se beneficiar de uma mudança na administração de uma vez ao dia para duas vezes ao dia ou uma vez ao dia ao deitar-se.

Uma vez que uma resposta clínica suficiente tenha sido obtida e mantida, deve-se considerar a redução gradual da dose para obter um equilíbrio ótimo de eficácia e segurança.

Não há experiência em crianças com menos de 5 anos de idade.

- Insuficiência renal (dos rins) ou hepática (do fígado)

Pacientes com insuficiência renal ou hepática apresentam menor capacidade de eliminar a fração antipsicótica ativa do que adultos normais. Pacientes com disfunção hepática apresentam aumento na concentração plasmática da fração livre da risperidona.

Sem considerar a indicação, tanto as doses iniciais como as consecutivas devem ser divididas e a titulação da dose deve ser mais lenta em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

VIVERDAL deve ser usado com cautela nestes grupos 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 ou mastigado.

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

Se você estiver no início do tratamento com VIVERDAL e esquecer de tomar uma dose do medicamento, você deve tomá-la assim que se lembrar, em vez de tomar a próxima dose. Continue a tomar as próximas doses conforme programado.

Se você já estiver em tratamento com VIVERDAL há algum tempo, não tome a dose esquecida e tome a próxima dose conforme programado.

Nunca tome mais de 16 mg por dia.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Assim como todos os medicamentos, a risperidona pode causar efeitos adversos. As reações adversas relacionadas ao tratamento com a risperidona estão listadas a seguir. Se você tiver algum desses sintomas, consulte seu médico

Testes: aumento da temperatura corporal

- Pacientes pediátricos

As reações adversas foram observadas por $\geq 1\%$ dos pacientes pediátricos tratados com risperidona, incluindo apenas as reações não mencionadas para os pacientes adultos ou as reações adversas com frequência maior ou igual a duas vezes a frequência das reações adversas mencionadas para os pacientes adultos.

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, rinite, gripe

Distúrbios nutricionais e do metabolismo: apetite aumentado.

Distúrbios psiquiátricos: insônia, apatia.

Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, cefaleia, sedação, tontura, tremores, produção excessiva de saliva, diarreia (problemas com a fala), distúrbio da atenção, distúrbio do equilíbrio, hipersonia (períodos de sono excessivamente longos).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: tosse, rinorreia (secreção nasal), epistaxe (sangramento nasal), dor faringolaríngea (dor de garganta), congestão pulmonar.

Distúrbios gastrintestinais: vômitos, dor na região superior do abdome, diarreia, hipersecreção salivar, desconforto estomacal, dor abdominal.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: prurido, acne.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: mialgia (dor muscular), dor no pescoço

Distúrbios renais e urinários: enurese (perda involuntária de urina), incontinência urinária, poliúria (urinar com maior frequência).

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: galactorréia (produção anormal de leite).

Distúrbios gerais: fadiga, febre, sensação anormal, letargia, desconforto torácico.

Testes: aumento do peso, prolactina sanguínea aumentada (cujos sintomas podem incluir, nos homens, inchaço das mamas, dificuldade em obter ou manter ereções ou outra disfunção sexual, e, em mulheres, ausência de ciclos menstruais ou outros problemas com o ciclo menstrual).

Outros dados de estudos clínicos

A seguir listamos as reações adversas observadas em estudos clínicos, em $\geq 1\%$ e $< 1\%$ dos pacientes adultos, idosos com demência e pacientes pediátricos tratados com risperidona e/ou paliperidona (composto ativo resultante da metabolização da risperidona).

As seguintes reações adversas foram observadas em $\geq 1\%$ dos pacientes adultos, idosos com demência e pacientes pediátricos tratados com risperidona e/ou paliperidona:

Distúrbios psiquiátricos: agitação, insônia*.

Distúrbios do sistema nervoso: acatisia (incapacidade de permanecer sentado, inquietação motora e sensação de tremor muscular)*, discinesia (movimentos involuntários dos músculos, podendo incluir movimentos repetitivos, espásticos ou contorções)*, distonia (contração involuntária lenta ou sustentada dos músculos que pode envolver qualquer parte do corpo e resultar em postura anormal, embora, geralmente, os músculos da face estejam envolvidos, incluindo movimentos anormais dos olhos, boca, língua ou mandíbula)*.

Parkinsonismo (movimento lento ou comprometido, sensação de rigidez ou tensão dos músculos, tornando seus movimentos irregulares, e, algumas vezes, até mesmo a sensação de movimento "congelado" e depois reiniciando. Outros sinais de parkinsonismo incluem: movimento lento e embaralhado, tremor em descanso, aumento da saliva, e perda da expressão do rosto)*.

Distúrbios vasculares: hipertensão (pressão alta).

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor musculoesquelética.

Distúrbios gerais e condições no local de administração: marcha anormal, edema*, dor.

Lesões, envolvimento e complicações do procedimento: queda.

*Insônia inclui: insônia inicial, insônia média; acatisia inclui: hiperinesia, síndrome das pernas inquietas, inquietação, discinesia inclui: atose, coréia, coreoatetose, distúrbio do movimento, contração muscular, mioclonia, distonia inclui: blefaroespasmos, espasmo cervical, emprostotono, espasmo facial, hiperfonia, laríngeoespasmos, contrações musculares involuntárias, miotonia, crise oculogírica, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotórtono, riso sardônico, tetania, paralisia da língua, espasmo da língua, torcicolo, trismo.

Parkinsonismo inclui: acinesia, bradicinesia, rigidez em roda dentada, produção de saliva aumentada, sintomas extrapiramidais, reflexo glâbular anormal, rigidez muscular, tensão muscular, rigidez musculoesquelética, edema inclui: edema generalizado, edema periférico, edema depressível.

As seguintes reações adversas foram observadas em $< 1\%$ dos pacientes adultos, idosos com demência e pacientes pediátricos tratados com risperidona e/ou paliperidona:

Infecções e infestações: acarodermite (inflamação da pele causada por ácaros), bronquite, cistite (infecção da bexiga), infecção do ouvido, infecção no olho, infecção, infecção localizada, oncomicosose (micose nas unhas), infecção no trato respiratório, tonsilite, infecção viral

Distúrbios do sangue e sistema linfático: contagem aumentada de eosinófilos, redução do hematócrito, neutropenia, contagem reduzida de leucócitos.

Distúrbios endócrinos: presença de glicose na urina, hiperprolactinemia (aumento do hormônio prolactina no sangue, cujos sintomas podem incluir, nos homens, inchaço das mamas, dificuldade em obter ou manter ereções ou outra disfunção sexual, e, em mulheres, ausência de ciclos menstruais ou outros problemas com o ciclo menstrual).

Distúrbios metabólicos e nutricionais: anorexia (falta de apetite), aumento do colesterol sanguíneo, aumento dos triglicérides sanguíneos, hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue), polidipsia (sede excessiva), diminuição do peso.

Distúrbios psiquiátricos: embotamento afetivo (falta de emoção), depressão, redução da libido (desejo sexual), pesadelo, distúrbio do sono

Distúrbios do sistema nervoso: distúrbio vascular cerebral (problemas nos vasos sanguíneos do cérebro), convulsão*, coordenação anormal, coma diabético (coma devido à diabetes não controlada), hipostesia (sensibilidade diminuída ao estímulo), perda da consciência, parestesia (sensação de formigamento, pontadas ou dormência na pele), hiperatividade psicomotora, discinesia tardia (contorções ou movimentos involuntários na face, língua, ou outras partes do corpo que você não pode controlar), ausência de resposta a estímulos.

Distúrbios oftalmológicos: olhos secos, crise oculogírica, erosa na margem da pálpebra, glaucoma (aumento da pressão dentro do globo ocular), aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular (vermelhidão dos olhos).

Distúrbios do ouvido e labirinto: tinnitus, vertigem.

Distúrbios cardíacos: bloqueio atrioventricular (interrupção da condução entre a parte superior e inferior do coração), bradicardia (batimentos lentos do coração), distúrbio de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, arritmia sinusal.

Distúrbios vasculares: rubor.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: disfonia (dor ou dificuldade para falar), hiperventilação, pneumonia por aspiração, estertores, distúrbios respiratórios, congestão do trato respiratório, chiado.

Distúrbios gastrintestinais: queilite (eritema e ulceração no canto da boca), incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, inchaço da língua, dor de dente.

Distúrbios hepatobiliares: aumento da gama-glutamilttransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminases.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: eczema, descoloração da pele, distúrbio da pele, lesão da pele.

Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo: rigidez articular, fraqueza muscular, rabdomiólise (destruição das fibras musculares e dor nos músculos).

Distúrbios renais e urinários: disúria (dificuldade ou dor ao urinar).

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: amenorreia (ausência de menstruação), secreção das mamas, distúrbio da ejaculação, disfunção erétil, ginecomastia (aumento das mamas), distúrbio de menstruação*, disfunção sexual, secreção vaginal.

Distúrbios gerais e condições no local de administração: redução da temperatura do corpo, calafrios, desconforto, síndrome de abstinência (retrada do medicamento), edema de face, mal-estar, frieza nas extremidades, sede.

Lesões, envolvimento e complicações do procedimento: dor do procedimento.

*Convulsão inclui: convulsão do tipo grande mal, Distúrbio da menstruação inclui: menstruação irregular, oligomenorreia (menstruação escassa).

As seguintes reações adversas foram relacionadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relacionadas por pacientes tratados com este medicamento:

Distúrbios do sistema imunológico: reação alérgica grave com inchaço que pode envolver a garganta e levar a dificuldade em respirar)

Distúrbios metabólicos e nutricionais: hiperinsulinemia (aumento da insulina no sangue)

Distúrbios psiquiátricos: anorgasmia (incapacidade de alcançar o orgasmo).

Distúrbios do sistema nervoso: instabilidade da cabeça, síndrome neuroléptica maligna (confusão, redução ou perda da consciência, febre alta, e rigidez muscular grave)

Distúrbios oftalmológicos: distúrbio do movimento dos olhos, fotofobia (hipersensibilidade dos olhos à luz)

Distúrbios cardíacos: síndrome da taquicardia postural ortostática

Distúrbios gastrintestinais: obstrução intestinal.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: erupção medicamentosa, urticária.

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: desconforto das mamas, rigurgitamento das mamas, aumento das mamas, atraso na menstruação.

[Handwritten signatures and initials]

Distúrbios gerais e condições no local de administração: endurecimento.

Eventos adversos e outras medidas de segurança em pacientes pediátricos com transtorno autista

As seguintes reações adversas foram relatadas com risperidona em dois estudos clínicos em pacientes pediátricos tratados por irritabilidade associada ao transtorno autista, com incidência igual ou maior do que 5%:
Distúrbios psiquiátricos: sonolência, aumento do apetite, confusão.
Distúrbios gastrointestinais: sialorreia, constipação boca seca.

Gerat. fadiga (cansaço).
Distúrbios do sistema nervoso central e periférico: tremor, distonia, vertigem, automatismo, discinesia, Parkinsonismo.
Distúrbios respiratórios: infecção do trato respiratório superior.
Distúrbios metabólicos e nutricionais: aumento de peso.
Frequência e ritmo cardíaco: taquicardia.

Dados pós-comercialização

As reações adversas observadas com a risperidona e/ou paliperidona durante a experiência após o início da comercialização de risperidona estão descritas a seguir.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), incluindo relatos isolados:

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: agranulocitose (redução de um tipo de células brancas do sangue), trombocitopenia (redução das plaquetas, células do sangue que auxiliam na interrupção do sangramento)
Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético (hormônio que controla o volume de urina).

Distúrbios metabólicos e nutricionais: *diabetes mellitus*, cetoacidose diabética (complicações da diabetes não controlada que podem ser fatais), hipoglicemia (diminuição do nível de açúcar no sangue), intoxicação por água.

Distúrbios psiquiátricos: mania (humor eufórico).

Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia (perda do paladar ou sensação de gosto estranho).

Distúrbios oftalmológicos: síndrome de iris flácida (intraoperatória), uma condição que pode ocorrer durante a cirurgia de catarata em pacientes que utilizam ou já utilizaram risperidona.

Distúrbios cardíacos: fibrilação atrial (ritmo anormal do coração).

Distúrbios vasculares: trombose venosa profunda (coágulos de sangue nas pernas), embolia pulmonar (coágulos de sangue nos pulmões).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: síndrome da apneia do sono (dificuldade para respirar durante o sono).

Distúrbios gastrintestinais: pancreatite (inflamação do pâncreas), íleo (obstrução do intestino).

Distúrbios hepatobiliares: icterícia (pele e olhos amarelados).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: angioedema (reação alérgica grave caracterizada por febre, inchaço da boca, face, lábio ou língua, falta de ar, coceira, erupção cutânea e, algumas vezes, queda na pressão arterial), alopecia (queda de cabelo).

Distúrbios renais e urinários: retenção urinária.

Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome de abstinência neonatal (síndrome de retirada do medicamento que ocorre em recém-nascidos).

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: priapismo (ereção prolongada e dolorosa do pênis).

Distúrbios gerais: hipotermia (redução da temperatura do corpo).
Deve-se enfatizar que muitas pessoas não terão nenhum desses problemas. Então, não hesite em relatar qualquer efeito indesejável ao seu médico ou farmacêutico. Além disso, informe seu médico ou farmacêutico se você notar qualquer efeito adverso não mencionado nesta bula.

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 DESTA MEDICAMENTOS?

Na superdosagem, um ou mais dos seguintes sinais podem ocorrer: redução do nível de consciência, sonolência, sono, tremores excessivos, rigidez muscular excessiva, batimento cardíaco rápido e pressão arterial baixa. Foram relatados casos de condução elétrica anormal no coração (prolongamento do intervalo QT) e convulsão. A superdosagem pode acontecer se você tomar outros medicamentos juntos com o VIVERDAL. Se você apresentar os sintomas acima, contate o seu médico.
Enquanto isso, você sempre pode começar a tratar esses distúrbios com carvão ativado, o qual absorve qualquer medicamento ainda presente no estômago.

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.

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

Registro MS – 1.0497.1134

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenças
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:

Trecho 1, Conjunto 11, Lotes 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ: 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559

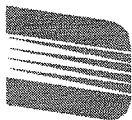


[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



UNIÃO QUÍMICA

FARMACÉUTICA NACIONAL S/A

VIVERDAL®
risperidona

Solução oral

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução oral 1 mg/mL - embalagem contendo frasco com 30 mL + seringa dosadora.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:

risperidona 1,0 mg

Veículo: ácido benzóico, ácido tartárico, hidróxido de sódio e água purificada

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

VIVERDAL é um medicamento usado para tratar as assim chamadas psicoses (por exemplo, esquizofrenia). Isto significa que ele tem um efeito favorável sobre um certo número de transtornos relacionados ao pensamento, as emoções e/ou às atividades, tais como: confusão, alucinações, distúrbios da percepção (por exemplo, ouvir vozes de alguém que não está presente), desconfiança incomum, isolamento da sociedade, ser excessivamente introvertido etc.

VIVERDAL também melhora a ansiedade, a tensão e o estado mental alterado por estes transtornos.

VIVERDAL pode ser usado tanto em quadros de início súbito (agudos) como nos de longa duração (crônicos). Além disso, após o alívio dos sintomas, VIVERDAL é usado para manter os distúrbios sob controle, isto é, para prevenir recaídas.

A substância ativa do VIVERDAL é a risperidona.

VIVERDAL é usado, também, em outras condições, especificamente para controlar os transtornos do comportamento tais como agressão verbal e física, desconfiança doentia, agitação e vagar em pessoas que perderam suas funções mentais (isto é, pessoas com demência).

Outra condição para a qual você pode receber VIVERDAL é a mania, caracterizada por sintomas como humor elevado, expansivo ou irritável, autoestima aumentada, necessidade de sono reduzida, pressão para falar, pensamento acelerado, redução da atenção e concentração ou diminuição da capacidade de julgamento, incluindo comportamentos inadequados ou agressivos.

VIVERDAL também pode ser usado para o tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista, em crianças e adolescentes, incluindo sintomas de agressão a outros, autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O controle dos sintomas é observado com o decorrer do tratamento.

A risperidona é um antagonista seletivo das monoaminas cerebrais (neurotransmissores), com propriedades únicas. Ela tem uma alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e dopaminérgicos D₂. A risperidona liga-se igualmente aos receptores alfa-1 adrenérgicos e, com menor afinidade, aos receptores histaminérgicos H₁ e adrenérgicos alfa-2. A risperidona não tem afinidade pelos receptores colinérgicos. Apesar de a risperidona ser um antagonista D₂ potente, o que é considerado como ação responsável pela melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia, o seu efeito depressor da atividade motora e indutor de cataplexia é menos potente do que os neurolepticos clássicos.

O antagonismo balanceado serotoninérgico e dopaminérgico central pode reduzir a possibilidade de desenolver efeitos extrapiramidais e estende a atividade terapêutica sobre os sintomas negativos e afetivos da esquizofrenia.

A solução oral e os comprimidos revestidos de risperidona são bioequivalentes.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

União Química Farmacéutica Nacional S.A.

Solução oral

1 mg/mL

011032
cg

(Handwritten signatures and initials)

Não tome VIVERDAL se você for alérgico a este medicamento ou a qualquer componente de sua fórmula. A alergia pode ser reconhecida, por erupção da pele, coceira, encurtamento da respiração ou inchaço facial. Na ocorrência de qualquer um destes sintomas, contate seu médico imediatamente.

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

Estudos em pacientes idosos com demência demonstraram que a risperidona administrada isoladamente ou com furosemida, está associado a um maior índice de óbito. Informe seu médico se você estiver tomando furosemida. A furosemida é um medicamento utilizado para o tratamento de pressão alta ou inchaço de partes do corpo pelo acúmulo de excesso de fluido. Não houve aumento na incidência de mortalidade entre pacientes recebendo outros diuréticos concomitantemente com risperidona. Independentemente do tratamento, a desidratação foi um fator geral de risco para mortalidade e deve, portanto, ser evitada cuidadosamente em pacientes idosos com demência.

Em pacientes idosos com demência, alterações repentinas no estado mental, fraqueza repentina ou paralisia da face, braços ou pernas, especialmente de um lado ou casos de fala arrastada têm sido observados. Se algum destes sintomas ocorrer, mesmo que durante um curto período de tempo, procure seu médico imediatamente. O uso do VIVERDAL com medicamentos para o tratamento de pressão alta pode resultar em pressão baixa. Portanto, se você precisar usar VIVERDAL e medicamentos para reduzir a pressão arterial, consulte o seu médico.

Diga a seu médico se você ou alguém em sua família tem histórico de coágulos no sangue. Estes coágulos foram encontrados nos pulmões e pernas de pacientes que utilizam risperidona. Coágulos de sangue nos pulmões podem ser fatais.

Em poucas pessoas usando medicamentos chamados de "antagonistas alfa 1a-adrenérgicos", incluindo a risperidona, durante um tratamento prolongado, VIVERDAL pode causar contraturas involuntárias no rosto. Se isto acontecer, consulte seu médico.

Em poucas pessoas usando medicamentos chamados de "antagonistas alfa 1a-adrenérgicos", incluindo a risperidona, também pode provocar, muito raramente, um estado de confusão mental, redução da consciência febre alta, ou sensação de contratura muscular. Nestes casos, procure seu médico imediatamente e informe que você está tomando VIVERDAL.

Como números perigosamente baixos de um certo tipo de células brancas do sangue, necessárias no combate a infecções no seu sangue, têm sido encontrados muito raramente em pacientes tomando risperidona, seu médico deverá verificar sua contagem de células brancas. Diga a seu médico se você sabe que já apresentou níveis baixos de células brancas no passado (que podem ou não ter sido causados por outros medicamentos).

Aumento de açúcar no sangue tem sido relatado muito raramente. Procure seu médico se você apresentar sintomas como sede excessiva ou aumento da vontade de urinar.

VIVERDAL deve ser usado com cuidado e apenas após a consulta com o seu médico, se você tiver problemas de coração, particularmente ritmo cardíaco irregular, anormalidades da atividade elétrica do coração (síndrome do intervalo QT longo) ou se usar medicamentos que podem alterar a atividade elétrica do coração.

Durante uma operação nos olhos por turvação do cristalino (catarata), a pupila (círculo preto no meio do olho) pode não aumentar de tamanho conforme necessário. Além disso, durante a cirurgia, a íris (parte colorida do olho) pode se tornar flácida, provocando danos nos olhos. Informe seu médico que você está fazendo o uso deste medicamento, caso esteja planejando uma operação nos olhos.

Alguns medicamentos (bloqueadores alfa-adrenérgicos) provocam eretoção prolongada e dolorosa do pênis, a qual foi relatada, também, com a risperidona no período de vigiância pós-comercialização. A risperidona apresenta efeito antiemético (inibição do vômito) que pode mascarar os efeitos e sintomas da superdosagem com certos medicamentos ou de condições como obstrução intestinal, síndrome de Reye e tumor cerebral.

Como ocorre com outros antipsicóticos, VIVERDAL deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzem o limiar de convulsão. Portanto, informe ao médico se você tem ou já teve convulsões no passado ou outras condições que potencialmente reduzem o limiar de convulsão.

Agências antipsicóticas podem comprometer a capacidade do corpo de reduzir a temperatura central. Portanto, informe ao médico se você realiza exercícios intensos, se expõe a calor intenso, exerce atividades que causam desidratação ou faz uso concomitante de medicamentos com atividade colinérgica.

Ganho de peso
Tente comer moderadamente, pois VIVERDAL pode induzir ganho de peso.

Doenças cardiovasculares, diabetes, insuficiência renal (dos rins) ou hepática (do fígado), doença de Parkinson, demência de corpos de Lewy, ou epilepsia

Se você sofre de algum destes problemas, informe seu médico. Supervisão médica cuidadosa pode ser necessária durante o tratamento com VIVERDAL e a posologia talvez tenha que ser ajustada.

Pessoas idosas

Pessoas idosas devem tomar doses menores de VIVERDAL do que as prescritas para os demais pacientes adultos (ver item "6. Como devo usar este medicamento?").

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

VIVERDAL pode afetar sua vigilância ou sua capacidade para dirigir. Durante o tratamento você não deve dirigir veículos ou operar máquinas, antes de seu médico avaliar sua sensibilidade a VIVERDAL, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Gravidez

Se você está grávida ou planejando engravidar, você deve conversar com seu médico, que decidirá se você pode ou não tomar VIVERDAL.

Agitação, rigidez muscular e/ou fraqueza, sonolência, agitação, problemas respiratórios ou dificuldade na alimentação, podem ocorrer nos recém-nascidos de mães que usaram VIVERDAL no último trimestre de sua gravidez.

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

Amamentação

Não amamente se estiver tomando VIVERDAL. Consulte seu médico neste caso.

Interação com alimentos

Os alimentos não afetam a absorção de VIVERDAL.

Ingestão concomitante com outros medicamentos e álcool

VIVERDAL pode intensificar o efeito do álcool e de drogas que reduzem a capacidade para reagir ("tranquilizantes", analgésicos narcóticos, certos anti-histamínicos, certos antidepressivos). Assim, não ingira bebidas alcoólicas e tome estes medicamentos apenas se seu médico prescrever-lhes. Informe seu médico se você está tomando remédios para tratar doença de Parkinson, pois alguns deles (agonistas dopaminérgicos como a levodopa) podem agir contrariamente ao VIVERDAL.

Se você estiver tomando medicamentos para pressão alta, consulte o seu médico, uma vez que tomar esses medicamentos com VIVERDAL pode fazer com que a pressão arterial caia demais. VIVERDAL deve ser usado com cuidado quando você estiver usando medicamentos que alteram a atividade elétrica do coração, como, entre outros, mas não restrito a: medicamentos para malária, distúrbios do ritmo cardíaco, alegrias, outros antipsicóticos, antidepressivos, diuréticos ou outros medicamentos que afetem os eletrólitos no organismo (sódio, potássio, magnésio).

Alguns medicamentos, quando tomados com VIVERDAL, podem aumentar ou diminuir o nível de VIVERDAL no seu sangue. Portanto, informe ao médico se você iniciar e/ou interromper o tratamento com algum dos medicamentos a seguir, pois pode ser necessário alterar a dose de VIVERDAL.

- Medicamentos que podem aumentar o nível de risperidona em seu sangue: a fluoxetina e a paroxetina, medicamentos utilizados principalmente no tratamento da depressão e distúrbios da ansiedade; itraconazol e cetoconazol, medicamentos para o tratamento de infecções causadas por fungos; certos medicamentos usados no tratamento da AIDS, tais como ritonavir, zidovudina, zalcitabina, medicamentos usados para tratar depressão e outros transtornos psiquiátricos.

- Medicamentos que podem diminuir o nível de risperidona no seu sangue: carbamazepina, um medicamento usado principalmente para epilepsia ou neuralgia do trigêmeo (crises de dor intensa na face), rifampicina, um medicamento para tratar algumas infecções.

A cimetidina e a ranitidina, dois medicamentos para redução da acidez estomacal, podem aumentar levemente a quantidade de risperidona no sangue, mas é improvável que possam afetar os efeitos de VIVERDAL.

A eritromicina, um antibiótico, não apresenta efeito sobre o nível de risperidona no sangue. O topramato, um medicamento utilizado para tratar epilepsia e enxaqueca, não apresenta um efeito significativo sobre o nível de risperidona no sangue.

A galantamina e a donepezila, medicamentos utilizados no tratamento da demência, não apresentam efeitos sobre a risperidona.

A risperidona não demonstrou efeitos sobre o litio e o valproato, dois medicamentos utilizados no tratamento da mania, ou sobre a digoxina, um medicamento para o coração.

011033

Tomar VIVERDAL com furosemida, um medicamento utilizado para tratar condições como insuficiência cardíaca e hipertensão, pode ser uma associação perigosa em idosos com demência. Informe seu médico se você estiver tomando furosemida. Informe seu médico se você está tomando qualquer outro medicamento. Ele decidirá quais os medicamentos que você pode utilizar com VIVERDAL.

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?

Mantenha o produto em sua embalagem original e conserve em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho). Após aberto, válido por 3 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.

Aspecto físico: líquido límpido e incolor.

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?

VIVERDAL é apresentado na forma de comprimidos ou solução que devem ser tomados por via oral. A solução oral contém 1 mg de risperidona por mL. A solução é acondicionada em frascos de 30 mL, acompanhado de uma seringa dosadora, com a qual você pode retirar a quantidade exata da solução. Uma seringa cheia contém 3 mL de solução. A menor quantidade que você poderá retirar do frasco com a seringa é 0,25 mL, o que corresponde a 0,25 mg de risperidona. Você pode tomar VIVERDAL com as refeições ou entre elas. A solução oral pode ser adicionada a qualquer bebida não alcoólica, com exceção de chá. É muito importante que a quantidade correta de VIVERDAL seja tomada, mas isto varia de pessoa para pessoa. É por isto que seu médico ajustará a quantidade de solução oral, até que o efeito desejado seja obtido. Então, siga as instruções de seu médico cuidadosamente e não altere ou interrompa a dose sem consultá-lo.

Instruções para a abertura do frasco de solução oral e utilização da seringa dosadora

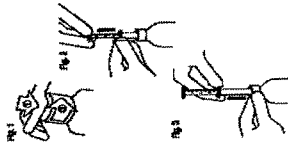


Fig. 1: O frasco vem fechado com uma tampa de segurança, que deve ser aberta da seguinte maneira:

- Empurre a tampa plástica para baixo e gire-a no sentido anti-horário.

- Remova a tampa.

Fig. 2: Introduza a seringa no frasco. Segure o anel inferior e puxe o anel superior para cima até a marca correspondente à quantidade de mililitros ou miligramas que você deve tomar.

Fig. 3: Segure o anel inferior e retire toda a seringa do frasco.

Esvazie a seringa em qualquer bebida não alcoólica, exceto chá, deslizando o anel superior para baixo, até o final da seringa.

Feche o frasco e enxague a seringa com um pouco de água.

Psicologia

- Esquizofrenia

Adultos

VIVERDAL pode ser administrado uma ou duas vezes ao dia. A dose inicial recomendada é de 2 mg/dia. A dose pode ser aumentada para 4 mg no segundo dia. A partir de então a dose deve permanecer inalterada, ou ser posteriormente individualizada, se necessário.

A maioria dos pacientes beneficia-se de doses entre 4 e 6 mg/dia. Em alguns pacientes uma titulação mais lenta ou uma dose inicial e de manutenção mais baixa pode ser apropriada.

Doses acima de 10 mg/dia não se mostraram superiores em eficácia em relação a doses mais baixas, e podem provocar mais sintomas extrapiramidiais. A segurança de doses superiores a 16 mg/dia não foi avaliada e, portanto, não devem ser usadas.

Um benzodiazepínico pode ser associado ao VIVERDAL quando uma sedação adjuvante for necessária.

Populações especiais

Pacientes idosos (65 anos ou mais)

A dose inicial recomendada é de 0,5 mg, duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada com incrementos de 0,5 mg, duas vezes ao dia, até uma dose de 1 a 2 mg, duas vezes ao dia.

Pacientes pediátricos (13 a 17 anos)

Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de no mínimo 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 3 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 1 a 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas.

Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.

Não existem estudos sobre o uso de risperidona em crianças menores de 13 anos de idade.

Transferência de outros antipsicóticos para VIVERDAL.

Quando medicamento apropriado, é recomendado que seja feita uma descontinuação gradual do tratamento anterior, quando a terapia com VIVERDAL é iniciada. Se for também medicamento apropriado, iniciar a terapia com VIVERDAL no lugar da próxima injeção programada de antipsicóticos *dépot*. A manutenção de medicamentos antiparkinsonianos deve ser periodicamente reavaliada pelo médico.

- Agitação, agressividade ou sintomas psicóticos em pacientes com demência relacionada à doença de Alzheimer

A dose inicial recomendada é de 0,25 mg duas vezes ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente, com incrementos de 0,25 mg duas vezes ao dia, com intervalo mínimo de 2 dias, se necessário. A dose ótima é 0,5 mg duas vezes ao dia para a maioria dos pacientes. No entanto, alguns pacientes podem beneficiar-se com doses de até 1 mg duas vezes ao dia. Uma vez que o paciente atingiu a dose ótima, a administração uma vez ao dia pode ser considerada. Como para todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo de VIVERDAL deve ser avaliado e justificado periodicamente.

- Transtorno do humor bipolar: mania

Adultos

Para uso associado a estabilizadores do humor, recomenda-se uma dose inicial de VIVERDAL de 2 mg uma vez ao dia. Esta dose pode ser ajustada individualmente com incrementos de até 2 mg/dia, com intervalo mínimo de 2 dias. A maioria dos pacientes irá se beneficiar de doses entre 2 e 6 mg/dia.

Para uso em monoterapia, recomenda-se uma dose inicial de VIVERDAL de 2 ou 3 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser ajustada em 1 mg ao dia, em intervalo não inferior a 24 horas. Recomenda-se uma dose de 2-6 mg/dia.

Populações especiais

Pacientes pediátricos (10 a 17 anos)

Recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg por dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Se indicado, essa dose pode ser então ajustada em intervalos de no mínimo 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 2,5 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 0,5 e 6 mg/dia. Doses maiores do que 6 mg/dia não foram estudadas. Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia.

Assim como todos os tratamentos sintomáticos, o uso contínuo de VIVERDAL deve ser avaliado e justificado constantemente.

Não existem estudos sobre risperidona no tratamento de mania em crianças com menos de 10 anos de idade.

- Autismo

Pacientes pediátricos (5 a 17 anos)

A dose de VIVERDAL deve ser individualizada de acordo com as necessidades e a resposta do paciente.

011034
cg

(2)

As seguintes reações adversas foram relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes adultos tratados com risperidona:

Infecções e infestações: nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sinusite, infecção do trato urinário.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: anemia.

Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade.

Distúrbios psiquiátricos: insônia, ansiedade, nervosismo.

Distúrbios do sistema nervoso: Parkinsonismo (movimento lento ou comprometido, sensação de rigidez ou tensão dos músculos, tornando seus movimentos irregulares, e, algumas vezes, até mesmo a sensação de movimento "congelado" e depois reatando). Outros sinais de parkinsonismo incluem: movimento lento e embaralhado, tremor em descanso, aumento da saliva, e perda da expressão do rosto)*, acatisia (incapacidade de permanecer sentado, inquietação motora e sensação de tremor muscular)*, sonolência, tontura, sedação, tremor*, distonia (contração involuntária lenta ou sustentada dos músculos que pode envolver qualquer parte do corpo e resultar em postura anormal, embora, geralmente, os músculos da face estejam envolvidos, incluindo movimentos anormais dos olhos, boca, língua ou mandíbula)*, letargia, tontura postural, discinesia* (movimentos involuntários dos músculos, podendo incluir movimentos repetitivos, espásticos ou contorcidos ou contorções), síncope (desmaio).

Distúrbios auditivos e do labirinto: dor de ouvido.

Distúrbios cardíacos: taquicardia (batimentos acelerados do coração).

Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática (pressão baixa ao se levantar), hipotensão (pressão baixa) epistaxe (sangramento pelo nariz), congestão sinusal.

Distúrbios gastrointestinais: náusea, constipação, dor abdominal, desconforto estomacal, dor na região superior do abdome.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: erupção cutânea, pele seca, caspa, dermatite seborréica, hiperqueratose.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor nas costas, atraígia (dor nas articulações), dor nas extremidades.

Distúrbios renais e urinários: incontinência (falta de controle) urinária.

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: distúrbios da ejaculação.

Distúrbios gerais: fadiga, astenia, febre, dor torácica.

Testes: aumento da creatina fosfoquinase no sangue, aumento da frequência cardíaca.

* Parkinsonismo inclui: distúrbio extrapiramidal, rigidez musculoesquelética, Parkinsonismo, rigidez da roda dentada, acinesia, bradicinesia, hipocinesia, face em máscara, rigidez muscular e Doença de Parkinson. Acatisia inclui: acatisia e agitação. Distonia inclui: distonia, espasmos musculares, contrações musculares involuntárias, contração muscular, oculogirração, paralisa da língua. Tremores incluem: tremores e tremor Parkinsoniano de repouso. Discinesia inclui: discinesia, espasmos musculares involuntários, coreia e coreoatetose.

- Pacientes idosos
As seguintes reações adversas foram relatadas por $\geq 1\%$ dos pacientes idosos com demência tratados com risperidona, incluindo apenas as reações não mencionadas anteriormente ou as reações adversas com frequência maior ou igual a duas vezes a frequência das reações adversas mencionadas anteriormente:

Infecções e infestações: infecção do trato urinário, pneumonia, celulite.

Distúrbios nutricionais e do metabolismo: diminuição do apetite.

Distúrbios psiquiátricos: estado confusional.

Distúrbios do sistema nervoso: letargia, ataque isquêmico transitório, nível deprimido de consciência, produção excessiva de saliva, acidente vascular cerebral (perda repentina do suprimento de sangue ao cérebro).

Distúrbios oftalmológicos: conjuntivite.

Distúrbios vasculares: hipotensão (pressão baixa).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: tosse, rinorreia (secreção nasal).

Distúrbios gastrintestinais: disálgia (dificuldade para engolir), fecaloma (fezes muito duras).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: eritema (vermelhidão da pele).

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: postura anormal, inchaço articular.

Distúrbios gerais: edema periférico, febre, distúrbio de marcha, edema depressível.

Testes: aumento da temperatura corporal

- Pacientes pediátricos
As seguintes reações adversas foram observadas por $\geq 1\%$ dos pacientes pediátricos tratados com risperidona, incluindo apenas as reações não mencionadas para os pacientes adultos ou as reações adversas com frequência maior ou igual a duas vezes a frequência das reações adversas mencionadas para os pacientes adultos

O tratamento deve ser iniciado com 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg. No dia 4, a dose deve ser aumentada em 0,25 mg/dia para pacientes com peso < 20 kg e em 0,5 mg/dia para pacientes com peso ≥ 20 kg. Essa dose deve ser mantida e a resposta deve ser avaliada ao redor do 14º dia. Apenas para os pacientes que não obtiverem resposta clínica suficiente, aumentos adicionais da dose devem ser considerados. Os aumentos da dose devem ser realizados em intervalos ≥ 2 semanas em aumentos de 0,25 mg para pacientes < 20 kg ou 0,5 mg para pacientes ≥ 20 kg. Em estudos clínicos, a dose máxima estudada não excedeu uma dose diária total de 1,5 mg em pacientes < 20 kg, 2,5 mg em pacientes ≥ 20 kg ou 3,5 mg em pacientes > 45 kg. Doses inferiores a 0,25 mg/dia não se mostraram efetivas nos estudos clínicos.

Doses de VIVERDAL em pacientes pediátricos com autismo (total em mg/dia)

Peso	Dias 1 - 3	Dias 4 - 14*	Incrementos quando for necessário, aumentar a dose	Intervalo posológico
< 20 kg	0,25 mg	0,5 mg	+0,25 mg em intervalos ≥ 2 semanas	0,5 mg - 1,5 mg
≥ 20 kg	0,5 mg	1,0 mg	+0,5 mg em intervalos ≥ 2 semanas	1,0 mg - 2,5 mg*

* pacientes pesando > 45 kg podem necessitar de doses maiores, a dose máxima avaliada foi 3,5 mg/dia

VIVERDAL pode ser administrado uma vez ao dia ou duas vezes ao dia.

Os pacientes que apresentarem sonolência podem se beneficiar de uma mudança na administração de uma vez ao dia para duas vezes ao dia ou uma vez ao dia ao deitar-se. Uma vez que uma resposta clínica suficiente tenha sido obtida e mantida, deve-se considerar a redução gradual da dose para obter um equilíbrio ótimo de eficácia e segurança. Não há experiência em crianças com menos de 5 anos de idade.

- Insuficiência renal (dos rins) ou hepática (do fígado)
Pacientes com insuficiência renal ou hepática apresentam menor capacidade de eliminar a fração antipsicótica ativa do que adultos normais. Pacientes com disfunção hepática apresentam aumento na concentração plasmática da fração livre da risperidona. Sem considerar a indicação, tanto as doses iniciais como as consecutivas devem ser divididas e a titulação da dose deve ser mais lenta em pacientes com insuficiência renal ou hepática. VIVERDAL deve ser usado com cautela nestes grupos 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.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
Se você estiver no início do tratamento com VIVERDAL e esquecer de tomar uma dose do medicamento, você deve tomá-la assim que se lembrar, em vez de tomar a próxima dose. Continue a tomar as próximas doses conforme programado. Se você já estiver em tratamento com VIVERDAL há algum tempo, não tome a dose esquecida e tome a próxima dose conforme programado. **Nunca tome mais de 16 mg por dia.**

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?
Assim como todos os medicamentos, VIVERDAL, pode causar efeitos adversos. As reações adversas relacionadas ao tratamento com risperidona estão listadas a seguir. Se você tiver algum desses sintomas, consulte seu médico.

Dados de estudos clínicos
A seguir listamos as reações adversas observadas em estudos clínicos em pacientes adultos com vários transtornos psiquiátricos, pacientes idosos com demência e pacientes pediátricos. A maioria das reações adversas foi de intensidade leve a moderada.

- Pacientes adultos

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, rinite, gripe.

Distúrbios nutricionais e do metabolismo: apetite aumentado.

Distúrbios psiquiátricos: insônia, apatia.

Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, cefaleia, sedação, tontura, tremores, produção excessiva de saliva, disritmia (problemas com a fala), distúrbio da atenção, distúrbio do equilíbrio, hipersonia (períodos de sono excessivamente longos).

Distúrbios cardíacos: palpitações (vibração ou sensação anormal de esmagamento no peito).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: tosse, rinorreia (secreção nasal), epistaxe (sangramento nasal), dor faringolaringeana (dor de garganta), congestão pulmonar.

Distúrbios gastrintestinais: vômitos, dor na região superior do abdome, diarreia, hipersecreção salivar, desconforto estomacal, dor abdominal.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: prurido, acne.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: mialgia (dor muscular), dor no pescoço.

Distúrbios renais e urinários: enurese (perda involuntária de urina), incontinência urinária, polaciúria (urinar com maior frequência).

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: galactorreia (produção anormal de leite).

Distúrbios gerais: fadiga, febre, sensação anormal, letargia, desconforto torácico.

Testes: aumento do peso, prolactina sanguínea aumentada (cujos sintomas podem incluir, nos homens, inchaço das mamas, dificuldade em obter ou manter ereções ou outra disfunção sexual, e, em mulheres, ausência de ciclos menstruais ou outros problemas com o ciclo menstrual).

Outros dados de estudos clínicos

A seguir listamos as reações adversas observadas em estudos clínicos, em $\geq 1\%$ e $< 1\%$ dos pacientes adultos, idosos com demência e pacientes pediátricos tratados com risperidona e/ou paliperidona (composto ativo resultante da metabolização da risperidona).

As seguintes reações adversas foram observadas em $\geq 1\%$ dos pacientes adultos, idosos com demência e pacientes pediátricos tratados com risperidona e/ou paliperidona:

Distúrbios psiquiátricos: agitação, insônia*.

Distúrbios do sistema nervoso: acatisia (incapacidade de permanecer sentado, inquietação motora e sensação de tremor muscular)*, discinesia (movimentos involuntários dos músculos, podendo incluir movimentos repetitivos, espásticos ou contorcidos ou contorções)*, distonia (contração involuntária lenta ou sustentada dos músculos que pode envolver qualquer parte do corpo e resultar em postura anormal, embora, geralmente, os músculos da face estejam envolvidos, incluindo movimentos anormais dos olhos, boca, língua ou mandíbula)*, Parkinsonismo (movimento lento ou comprometido, sensação de rigidez ou tensão dos músculos, tornando seus movimentos irregulares, e, algumas vezes, até mesmo a sensação de movimento "congelado" e depois reiniciando. Outros sinais de parkinsonismo incluem: movimento lento e embaralhado, tremor em descanso, aumento da saliva, e perda da expressão do rosto)*.

Distúrbios vasculares: hipertensão (pressão alta).

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor musculoesquelética.

Distúrbios gerais e condições no local de administração: marcha anormal, edema*, dor.

Lesões, envolvimento e complicações do procedimento: queda.

*Insônia inclui: insônia inicial, insônia média, acatisia inclui: hiperinesia, síndrome das pernas inquietas, inquietação; discinesia inclui: atetose, coreia, coreoatetose, distúrbio do movimento, contração muscular, mioclonia; distonia inclui: blefaroespasmo, espasmo cervical, empastolamento, espasmo facial, hipertonia, laringoespasmo, contrações musculares involuntárias, miotonia, crise oculogíra, opistótono, espasmo orofaríngeo, pleurotórax, riso sardônico, telama, paralisia da língua, torcicolo, trismo.

Parkinsonismo inclui: acinesia, bradicinesia, rigidez em roda dentada, produção de saliva aumentada, sintomas extrapiramidais, reflexo glabellar anormal, rigidez muscular, tensão muscular, rigidez musculoesquelética; edema inclui: edema generalizado, edema periférico, edema depressível.

As seguintes reações adversas foram observadas em $< 1\%$ dos pacientes adultos, idosos com demência e pacientes pediátricos tratados com risperidona e/ou paliperidona:

Infecções e infestações: acrodermatite (inflamação da pele causada por ácaros), bronquite, cistite (infecção da bexiga), infecção de ouvido, infecção no duto, infecção, infecção localizada, oncomicosse (micose nas unhas), infecção no trato respiratório, tonsilite, infecção viral.

Distúrbios do sangue e sistema linfático: contagem aumentada de eosnófilos, redução do hematócrito, neutropenia, contagem reduzida de leucócitos.

Distúrbios endócrinos: presença de glicose na urina, hiperprolactinemia (aumento do hormônio prolactina no sangue, cujos sintomas podem incluir, nos homens, inchaço das mamas, dificuldade em obter ou manter ereções

ou outra disfunção sexual, e, em mulheres, ausência de ciclos menstruais ou outros problemas com o ciclo menstrual).

Distúrbios metabólicos e nutricionais: anorexia (falta de apetite), aumento do colesterol sanguíneo, aumento dos triglicérides sanguíneos, hiperglicemia (aumento do açúcar no sangue), polidipsia (sede excessiva), diminuição do peso.

Distúrbios psiquiátricos: embotamento afetivo (falta de emoção), depressão, redução da libido (desejo sexual), pesadelo, distúrbio do sono.

Distúrbios do sistema nervoso: distúrbio vascular cerebral (problemas nos vasos sanguíneos do cérebro), convulsão*, coordenação anormal, coma diabético (coma devido à diabetes não controlada), hipoestesia (sensibilidade diminuída ao estímulo), perda da consciência, paréstesia (sensação de formigamento, pontadas ou dormência na pele), hiperatividade psicomotora, discinesia tardia (contorções ou movimentos involuntários na face, língua, ou outras partes do corpo que você não pode controlar), ausência de resposta a estímulos.

Distúrbios oftalmológicos: olhos secos, crise oculogíra, crosta na margem da pálpebra, glaucoma (aumento da pressão dentro do globo ocular), aumento do lacrimejamento, hiperemia ocular (vermelhidão dos olhos).

Distúrbios do ouvido e labirinto: tinnitus, vertigem.

Distúrbios cardíacos: bloqueio atrioventricular (interrupção da condução entre a parte superior e inferior do coração), bradicardia (batimentos lentos do coração), distúrbio de condução, eletrocardiograma anormal, eletrocardiograma com QT prolongado, arritmia sinusal.

Distúrbios vasculares: rubor.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: disfonia (dor ou dificuldade para falar), hiperventilação, pneumonia por aspiração, estertores, distúrbios respiratórios, congestão do trato respiratório, chiado.

Distúrbios gastrintestinais: queilite (eritema e ulceração no canto da boca), incontinência fecal, flatulência, gastroenterite, inchaço da língua, dor de dente.

Distúrbios hepatobiliares: aumento da gama-glutamilttransferase, aumento das enzimas hepáticas, aumento das transaminases.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: eczema, descoloração da pele, distúrbio da pele, lesão da pele.

Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo: rigidez articular, fraqueza muscular, rabdomiólise (destruição das fibras musculares e dor nos músculos).

Distúrbios renais e urinários: disúria (dificuldade ou dor ao urinar).

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: amenorreia (ausência de menstruação), secreção das mamas, distúrbio da ejaculação, disfunção erétil, ginecomastia (aumento das mamas), distúrbio da menstruação*, disfunção sexual, secreção vaginal.

Distúrbios gerais e condições no local de administração: redução da temperatura do corpo, calafrios, desconforto, síndrome de abstinência (retirada do medicamento), edema de face, mal-estar, frieza nas extremidades, sede.

Lesões, envolvimento e complicações do procedimento: dor do procedimento.

*Convulsão inclui: convulsão do tipo grande mal; Distúrbio da menstruação inclui: menstruação irregular, oligomenorreia (menstruação escassa).

As seguintes reações adversas foram relacionadas com risperidona e/ou paliperidona em outros estudos clínicos, mas não relatadas por pacientes tratados com este medicamento:

Distúrbios do sistema imunológico: reação alérgica grave com inchaço que pode envolver a garganta e levar a dificuldade em respirar).

Distúrbios metabólicos e nutricionais: hipernatremia (aumento da insulina no sangue).

Distúrbios psiquiátricos e nutricionais: anorgasmia (incapacidade de alcançar o orgasmo).

Distúrbios do sistema nervoso: instabilidade da cabeça, síndrome neuroléptica maligna (confusão, redução ou perda da consciência, febre alta, e rigidez muscular grave).

Distúrbios oftalmológicos: distúrbio do movimento dos olhos, fotofobia (hipersensibilidade dos olhos à luz).

Distúrbios cardíacos: síndrome da taquicardia postural ortostática.

Distúrbios gastrintestinais: obstrução intestinal.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: erupção medicamentosa, urticária.

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: desconforto das mamas, ingurgitamento das mamas, aumento das mamas, atraso na menstruação.

Distúrbios gerais e condições no local de administração: endurecimento.

Eventos adversos e outras medidas de segurança em pacientes pediátricos com transtorno autista

As seguintes reações adversas foram relacionadas com risperidona em dois estudos clínicos em pacientes pediátricos tratados por irritabilidade associada ao transtorno autista, com incidência igual ou maior do que 5%:

Distúrbios psiquiátricos: sonolência, aumento do apetite, confusão.

Distúrbios gastrintestinais: salivoreia, constipação boca seca

Geral: fadiga (cansaço).
Distúrbios do sistema nervoso central e periférico: tremor, distonia, vertigem, automatismo, discinesia, Parkinsonismo.
Distúrbios respiratórios: infecção do trato respiratório superior.
Distúrbios metabólicos e nutricionais: aumento de peso.
Frequência e ritmo cardíaco: taquicardia.

Dados pós-comercialização

As reações adversas observadas com a risperidona e/ou paliperidona durante a experiência após o início da comercialização de risperidona estão descritas a seguir.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento), incluindo relatos isolados:

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: agranulocitose (redução de um tipo de células brancas do sangue), trombocitopenia (redução das plaquetas, células do sangue que auxiliam na interrupção do sangramento).
Distúrbios endócrinos: secreção inapropriada do hormônio antidiurético (hormônio que controla o volume de urina).

Distúrbios metabólicos e nutricionais: *diabetes mellitus*; cetoacidose diabética (complicações da diabetes não controlada que podem ser fatais), hipoglicemia (diminuição do nível de açúcar no sangue), intoxicação por água.

Distúrbios psiquiátricos: mania (humor eufórico).

Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia (perda do paladar ou sensação de gosto estranho)

Distúrbios oftalmológicos: síndrome de iris flácida (intraoperatória), uma condição que pode ocorrer durante a cirurgia de catarata em pacientes que utilizam ou já utilizaram risperidona.

Distúrbios cardíacos: fibrilação atrial (ritmo anormal do coração).

Distúrbios vasculares: trombose venosa profunda (coágulos de sangue nas pernas), embolia pulmonar (coágulos de sangue nos pulmões).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: síndrome da apneia do sono (dificuldade para respirar durante o sono).

Distúrbios gastrintestinais: pancreatite (inflamação do pâncreas), íleo (obstrução do intestino).

Distúrbios hepatobiliares: icterícia (pele e olhos amarelados).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: angioedema (reação alérgica grave caracterizada por febre, inchaço da boca, face, lábio ou língua, falta de ar, coceira, erupção cutânea e, algumas vezes, queda na pressão arterial), alopecia (queda de cabelo).

Distúrbios renais e urinários: retenção urinária.

Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome de abstinência neonatal (síndrome de retirada do medicamento que ocorre em recém-nascidos).

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas: priapismo (ereção prolongada e dolorosa do pênis).

Distúrbios gerais: hipotermia (redução da temperatura do corpo).

Deve-se enfatizar que muitas pessoas não terão nenhum desses problemas. Então, não hesite em relatar qualquer efeito indesejável ao seu médico ou farmacêutico. Além disso, informe seu médico ou farmacêutico se você notar qualquer efeito adverso não mencionado nesta bula.

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 DESTA MEDICAMENTOS?

Na superdosagem, um ou mais dos seguintes sinais podem ocorrer: redução do nível de consciência, sonolência, sono, tremores excessivos, rigidez muscular excessiva, batimento cardíaco rápido e pressão arterial baixa. Foram relatados casos de condução elétrica anormal no coração (prolongamento do intervalo QT) e convulsão. A superdosagem pode acontecer se você tomar outros medicamentos juntos com o VIVERDAL. Se você apresentar os sintomas acima, contate o seu médico.

Enquanto isso, você sempre pode começar a tratar esses distúrbios com carvão ativado, o qual absorve qualquer medicamento ainda presente no estômago.

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.

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

Registro MS – 1.0497.1134

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenças
CRF-SP: 49136






Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, Conjunto 11, Lotes 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ: 60.665.981.0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Anexo B
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 de aprovação	Item de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
11/02/2015	Gerado no momento do posicionamento	10756 SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula para adequação à intercomercialidade	11/02/2015	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO	VP VPS	Comprimido revestido 1 mg, 2 mg, 3 mg Solução oral 1 mg/mL
11/02/2015	0133530/15-1	10450 SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/02/2015	Restrição de uso por faixa etária	VP VPS	Comprimido revestido 1 mg, 2 mg, 3 mg Solução oral 1 mg/mL
04/07/2014	0532426/14-2	10457 SIMILAR Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	04/07/2014	Versão inicial	VP VPS	Comprimido revestido 1 mg, 2 mg, 3 mg Solução oral 1 mg/mL

703/704/705



Xarelto®
rivaroxabana

APRESENTAÇÕES

Xarelto® (rivaroxabana) é apresentado na forma de comprimidos revestidos em cartucho com blister contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos de 10 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 10 mg de rivaroxabana.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, óxido de ferro vermelho, macrogol, dióxido de titânio

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Xarelto® (rivaroxabana) é indicado para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

> Prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV)

Prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores.

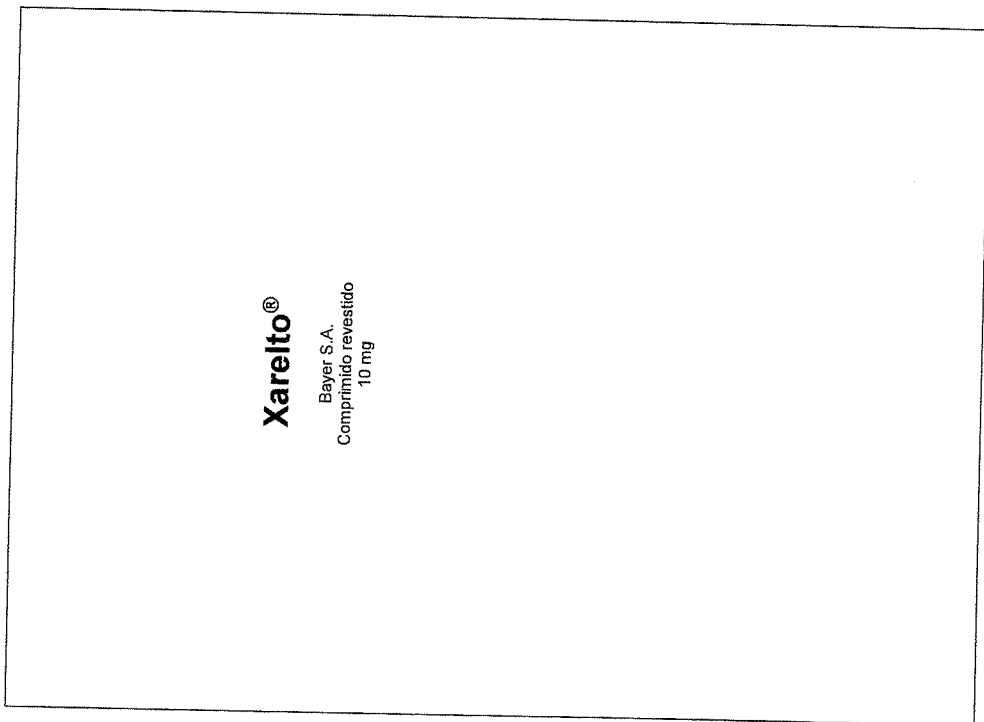
O programa clínico da rivaroxabana foi elaborado para demonstrar a eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) para a prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV), por exemplo, trombose venosa profunda (TVP) proximal e distal e embolia pulmonar (EP) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores. Mais de 9.500 pacientes (7.050 em cirurgia de artroplastia total do quadril e 2.531 em cirurgia de artroplastia total do joelho) foram estudados em estudos clínicos de fase III controlados, duplo-cegos, randomizados, o programa RECORD.

Xarelto® (rivaroxabana), em dose de 10 mg uma vez ao dia, iniciada no mínimo 6 horas após a cirurgia, foi comparada a 40 mg de enoxaparina uma vez ao dia, iniciada em 12 horas antes da cirurgia.

Em três estudos de fase III (ver Tabela 1), a rivaroxabana reduziu significativamente a taxa de TEV total (qualquer TVP venograficamente detectada ou sintomática, EP não-fatal ou morte) e de TEV maior (TVP proximal, EP não-fatal e morte relacionada ao TEV), os desfechos finais ("endpoints") de eficácia primária e secundária maior pré-especificados. Além disso, em todos os três estudos, a taxa de TEV sintomático (TVP sintomática, EP não-fatal, morte relacionada a um TEV) foi menor nos pacientes tratados com Xarelto® (rivaroxabana), em comparação aos pacientes tratados com enoxaparina.

011038

2



Xarelto®

Bayer S.A.
Comprimido revestido
10 mg

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.



O tempo de protrombina (TP) é influenciado pela rivaroxabana de um modo dose-dependente com uma correlação estreita com as concentrações plasmáticas (o valor de r é igual a 0,98) se for usado o reagente Neoplastin® (tromboplastina liofilizada obtida a partir de cérebro de coelho) para a realização deste ensaio.

Outros reagentes proporcionariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita em segundos por que a RNI (Relação Normalizada Internacional) é calibrada e validada somente para cumarínicos e não pode ser usada para qualquer outro anticoagulante. Em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica de grande porte, os percentis 5/95 para TP (Neoplastin®) 2-4 horas depois da ingestão do comprimido (por exemplo, no momento de efeito máximo) variaram de 13 a 25 segundos.

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e o HepTest® também se prolongam dependendo da dose; entretanto, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico da rivaroxabana. A atividade anti-fator Xa também é influenciada pela rivaroxabana; todavia, não existe padrão para calibração.

Não há necessidade de monitorar os parâmetros de coagulação durante o tratamento clínico de rotina com Xarelto® (rivaroxabana).

➤ Propriedades farmacocinéticas

- Absorção e biodisponibilidade

A rivaroxabana é rapidamente absorvida, atingindo concentrações máximas (C_{max}) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

A absorção oral da rivaroxabana é quase completa e a biodisponibilidade oral é alta (80-100%) para dose de 2,5 mg e 10 mg, independente das condições de jejum/alimentação.

A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou a C_{max} da rivaroxabana na dose de 10 mg. O comprimido de 10 mg de Xarelto® (rivaroxabana) pode ser tomado com ou sem alimento (ver "Posologia e Modo de Usar").

A variabilidade da farmacocinética da rivaroxabana é moderada, com variabilidade interindividual (CV%) de 30% a 40%.

A absorção da rivaroxabana é dependente do local de liberação do princípio ativo no trato gastrointestinal. Foi relatada uma diminuição de 29% e 56% na AUC e C_{max} quando o granulado de rivaroxabana é liberado no intestino delgado proximal em comparação com o comprimido. A exposição é ainda mais reduzida quando o princípio ativo é liberado no intestino delgado distal, ou no cólon ascendente. Deve-se evitar a administração da rivaroxabana distante ao estômago que pode resultar em redução da absorção e da exposição ao princípio ativo.

A biodisponibilidade (AUC e C_{max}) foi comparável entre 20 mg de rivaroxabana administrados por via oral como comprimido triturado misturado a purê de maçã, ou suspensão em água e administrada por sonda gástrica seguido por uma refeição líquida, comparada a um comprimido inteiro. Como o perfil farmacocinético da rivaroxabana é previsível e dose-proporcional, os resultados de biodisponibilidade desse estudo são provavelmente aplicáveis para as doses mais baixas de rivaroxabana.

- Distribuição



O objetivo final principal de segurança, sangramento importante, mostrou taxas comparáveis para pacientes tratados com 10 mg de Xarelto® (rivaroxabana), em comparação a 40 mg de enoxaparina.

Tabela 1: Resultados de eficácia e segurança dos estudos clínicos de fase III

População do Estudo	RECORD 1		RECORD 2		RECORD 3	
	4.541 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do quadril	2.509 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do joelho	2.509 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do quadril	2.551 pacientes submetidos a cirurgia de artroplastia total do joelho	enoxaparina 40 mg 1x/d 35 ± 4 dias	rivaroxabana 10 mg 1x/d 12 ± 2 dias
Dose e Duração Do Tratamento	rivaroxabana 10 mg 1x/d 35 ± 4 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 35 ± 4 dias	rivaroxabana 10 mg 1x/d 35 ± 4 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 12 ± 2 dias	rivaroxabana 10 mg 1x/d 12 ± 2 dias	enoxaparina 40 mg 1x/d 12 ± 2 dias
TEVs totais	18 (1,1%)	58 (3,7%)	17 (2,0%)	81 (9,3%)	79 (9,6%)	166 (18,9%)
Taxa de TEVs importantes	4 (0,2%)	33 (2,0%)	6 (0,6%)	49 (5,1%)	9 (1,0%)	24 (2,6%)
TEVs sintomáticos importantes	6 (0,4%)	11 (0,7%)	3 (0,4%)	15 (1,7%)	8 (1,0%)	24 (2,7%)
Sangramentos importantes	6 (0,3%)	2 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	7 (0,6%)	6 (0,5%)

A análise dos resultados agrupados dos ensaios clínicos de fase III corroborou os dados obtidos nos estudos individuais referentes à redução de TEVs totais, de TEVs importantes e de TEVs sintomáticos com 10 mg de Xarelto® (rivaroxabana) uma vez ao dia, em comparação a 40 mg de enoxaparina uma vez ao dia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

A rivaroxabana é um inibidor direto altamente seletivo do fator Xa com biodisponibilidade oral.

A ativação do fator X a fator Xa (FXa) por meio das vias intrínseca e extrínseca desempenha um papel central na cascata da coagulação sanguínea. O FXa converte diretamente a protrombina em trombina por meio do complexo de protrombinase e, finalmente, esta reação leva à formação do coágulo de fibrina e à ativação das plaquetas pela trombina. Uma molécula de FXa é capaz de gerar mais de 1.000 moléculas de trombina devido à natureza amplificadora da cascata da coagulação. Além disso, a taxa de reação do FXa ligado à protrombinase aumenta 300.000 vezes, em comparação à do FXa livre, e causa uma descarga explosiva de geração de trombina. Os inibidores seletivos de FXa podem encerrar a descarga amplificada de geração de trombina. Conseqüentemente, diversos testes de coagulação específicos e globais são afetados pela rivaroxabana.

- Efeitos farmacodinâmicos

Foi observada inibição dose-dependente da atividade do fator Xa em humanos.



Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre pacientes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses em relação à farmacocinética e farmacodinâmica (ver "Posologia e Modo de Usar").

- Insuficiência hepática

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética da rivaroxabana foi estudado em indivíduos categorizados de acordo com a classificação Child Pugh, um procedimento padrão no desenvolvimento clínico. O propósito original da classificação Child Pugh é avaliar o prognóstico da doença hepática crônica, principalmente cirrose. Em pacientes nos quais o uso de anticoagulantes é pretendido, o aspecto crítico da insuficiência hepática é a redução da síntese de fatores de coagulação normais no fígado. Uma vez que este aspecto é considerado em apenas uma das cinco medições clínicas/bioquímicas que compõem o sistema de classificação Child Pugh, o risco de sangramento em pacientes pode não ser claramente correlacionado com esta classificação. A decisão de tratar os pacientes com anticoagulantes deve ser, portanto, tomada independentemente da classificação Child Pugh. Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante.

Pacientes cirróticos com insuficiência hepática leve (classificados como Child Pugh A) apresentaram apenas pequenas alterações na farmacocinética da rivaroxabana (aumento de 1,2 vezes da AUC, em média), próximas das de seu respectivo grupo controle saudável. Nenhuma diferença relevante nas propriedades farmacodinâmicas foi observada entre estes grupos.

Em pacientes cirróticos com insuficiência hepática moderada (classificados como Child Pugh B), a média da AUC da rivaroxabana foi significativamente aumentada em 2,3 vezes comparada com voluntários saudáveis, devido à importante insuficiência na depuração do fármaco, o que indica uma significativa doença hepática. A AUC da fração não-ligada foi aumentada em 2,6 vezes. Não há dados em pacientes com insuficiência hepática grave. A inibição da atividade do fator Xa foi aumentada por um fator de 2,6 quando comparada a voluntários saudáveis; o prolongamento do TP foi similarmente aumentado por um fator de 2,1. O teste global de coagulação TP avalia a via extrínseca que compreende os fatores de coagulação VII, X, V, II e I que são sintetizados no fígado. Pacientes com insuficiência hepática moderada foram mais sensíveis à rivaroxabana, resultando em uma relação mais acentuada de Farmacocinética/Farmacodinâmica entre concentração e TP.

Não há dados disponíveis para pacientes Child Pugh C (ver "Posologia e Modo de Usar" e "Contraindicações").

- Insuficiência renal

Houve um aumento na exposição à rivaroxabana inversamente correlacionada com a diminuição da função renal, como avaliado pela medida da depuração de creatinina. Em indivíduos com insuficiência renal leve (ClCr ≤ 80-50 mL/min), moderada (ClCr < 50-30 mL/min) ou grave (ClCr < 30-15 mL/min), as concentrações plasmáticas de rivaroxabana (AUC) foram 1,4, 1,5 e 1,6 vezes maiores, respectivamente, comparadas com voluntários saudáveis (ver "Posologia e Modo de Usar" e "Advertências e Precauções").



A ligação às proteínas plasmáticas em humanos é alta, aproximadamente de 92% a 95%, sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. O volume de distribuição é moderado, sendo V_{ss} de aproximadamente 50 L.

- Metabolismo e eliminação

Aproximadamente 2/3 da dose administrada de rivaroxabana, sofrem degradação metabólica, com metade sendo eliminada via renal e a outra metade, via fecal. Os demais 1/3 da dose administrada são diretamente excretados pelos rins como fármaco inalterado na urina, principalmente por secreção renal ativa.

A rivaroxabana é metabolizada por meio de CYP3A4, CYP2J2 e de mecanismos independentes do CYP. A degradação oxidativa da fração morfólina e a hidrólise das ligações amida são os principais locais de biotransformação. Com base em investigações in vitro, a rivaroxabana é um substrato das proteínas transportadoras gp-P (glicoproteína-P) e Bcrp (proteína de resistência ao câncer de mama). A rivaroxabana inalterada é o composto mais importante no plasma humano, não estando presentes metabólitos maiores ou ativos circulantes. Com uma depuração sistêmica de cerca de 10 L/h, a rivaroxabana pode ser classificada como um fármaco de baixa depuração. A eliminação da rivaroxabana do plasma ocorreu com meias-vidas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e com meias-vidas terminais de 11 a 13 horas em idosos.

- Pacientes geriátricos

Pacientes idosos apresentaram concentrações plasmáticas mais altas que pacientes mais jovens, com valores médios de AUC aproximadamente 1,5 vezes maiores, devido principalmente à redução (aparente) da depuração total e renal (ver "Posologia e Modo de Usar").

- Gênero

Não há diferenças clinicamente relevantes da farmacocinética entre pacientes homens e mulheres (ver "Posologia e Modo de Usar").

- Peso corporal

Pesos corporais extremos (<50 kg vs >120 kg) tiveram apenas pequena influência nas concentrações plasmáticas de rivaroxabana (menos de 25%) (ver "Posologia e Modo de Usar").

Dados agrupados obtidos dos estudos clínicos RECORD 1, RECORD 2 e RECORD 3 demonstraram que existe uma tendência a aumento do risco de sangramento em pacientes com peso corpóreo acima de 110 kg.

- Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver "Posologia e Modo de Usar").

- Diferenças étnicas

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.



A rivaroxabana foi testada em estudos de doses repetidas por até 6 meses em ratos e por até 12 meses em cães. Com base no modo de ação farmacológico, não se pôde estabelecer NOEL (Nível de efeito não observado) em razão dos efeitos sobre o tempo de coagulação. Todos os achados adversos, exceto uma discreta redução do ganho de peso corporal em ratos e cães, puderam ser relacionados a um efeito farmacológico exagerado do composto. Em cães com exposições muito altas, foram observados sangramentos importantes espontâneos. Os NOAELs (Níveis de efeitos adversos não observados) após exposição crônica são 12,5 mg/kg em ratos e 5 mg/kg em cães.

- Carcinogenicidade

A rivaroxabana foi testada até 60 mg/kg/dia, atingindo níveis de exposição semelhantes aos seres humanos (camundongo) ou até 3,6 vezes maiores (ratos) do que nos seres humanos. A rivaroxabana não apresentou potencial carcinogênico em ratos e camundongos.

- Toxicologia para a reprodução

A rivaroxabana foi testada em estudos de toxicidade para o desenvolvimento em níveis de exposição de até 14 vezes (rato) e de até 33 vezes (coelho) acima da exposição terapêutica em humanos. O perfil toxicológico se caracteriza principalmente por toxicidade materna causada por efeitos farmacodinâmicos exagerados. Até a dose mais alta testada, não se identificou potencial teratogênico primário (ver "Gravidez e lactação"). A radioatividade relacionada a [¹⁴C] rivaroxabana penetrou a barreira placentária em ratos. Em nenhum dos órgãos e tecidos fetais, a exposição, em termos de concentrações máximas ou AUC, excedeu a exposição sanguínea materna. A exposição média nos fetos, baseada na AUC (0-24), alcançou cerca de 20% da exposição no sangue materno. As glândulas mamárias tinham uma AUC aproximadamente equivalente à do sangue, o que indica secreção de radioatividade no leite (ver "Gravidez e lactação"). A rivaroxabana não mostrou efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina até 200 mg/kg (ver "Gravidez e lactação").

- Lactação

Administrou-se [¹⁴C] rivaroxabana por via oral a ratas Wistar lactantes (dias 8 a 10 do pós-parto) em dose oral única de 3 mg/kg de peso corporal. A radioatividade relacionada a [¹⁴C] rivaroxabana foi secretada no leite das ratas lactantes apenas em uma pequena extensão em relação à dose administrada. A quantidade estimada de radioatividade excretada com o leite foi de 2,12% da dose materna no prazo de 32 horas após a administração (ver "Gravidez e lactação").

- Genotoxicidade

Não se observou genotoxicidade num teste para mutação genética em bactérias (Teste de Ames), um teste in vitro para aberrações cromossômicas ou no teste in vivo do micronúcleo.



Aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados (ver "Posologia e Modo de Usar" e "Advertências e Precauções"). Em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada ou grave, a inibição total da atividade do fator Xa foi aumentada por um fator de 1,5; 1,9 e 2,0, respectivamente, quando comparada com voluntários saudáveis; o prolongamento do TP foi similarmente aumentado por um fator de 1,3, 2,2 e 2,4, respectivamente. Não há dados em pacientes com ClCr < 15 mL/min.

O uso não é recomendado em pacientes com depuração de creatinina < 15 mL/min. Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina 15-30 mL/min) (ver "Posologia e Modo de Usar" e "Advertências e Precauções").

Devido à doença de base, pacientes com insuficiência renal grave apresentam risco aumentado de sangramento e trombose.

- Administração Concomitante de Potentes Indutores da CYP3A4

Em um estudo de fase I, a coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com a rifampicina, um potente indutor da isoenzima CYP3A4 e gp-P (glicoproteína-P), levou a uma redução de aproximadamente 50% na AUC média da rivaroxabana, com reduções paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos (ver "Interações Medicamentosas").

Em um estudo fase IIa, a relação PK/PD de um regime de dose adaptado de rivaroxabana adaptada (30 mg duas vezes ao dia) foi estudada em 19 pacientes tratados para TVP ou EP e que, concomitantemente foram medicados com um potente indutor da isoenzima CYP3A4 e gp-P (rifampicina ou fenitoína). O regime de dose adaptado nesses pacientes levou a uma exposição e farmacodinâmica similares, quando comparado a pacientes tratados para TVP (15 mg duas vezes ao dia nas primeiras três semanas de tratamento, seguido por 20 mg uma vez ao dia) sem a administração concomitante de um potente indutor da isoenzima CYP3A4.

> Dados de segurança pré-clínicos

A avaliação de segurança pré-clínica em dados de estudos convencionais e apropriados de segurança farmacológica, toxicidade de dose única e de doses repetidas, genotoxicidade, fototoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade para a reprodução não revelaram riscos especiais para humanos. Não foi observada toxicidade órgão-específica da rivaroxabana até a mais alta dose testada.

- Segurança farmacológica

As funções cardiovasculares, respiratória e do SNC não foram afetadas. Não se observou potencial pró-arritmogênico. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na motilidade gastrointestinal, função hepática, função renal e níveis de glicose sanguínea.

- Toxicidade aguda e de doses repetidas

A rivaroxabana mostrou baixa toxicidade aguda em ratos e camundongos.

[Handwritten signatures and initials]



4. CONTRAINDICAÇÕES

Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto (ver "Composição"); em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, sangramento intracraniano, sangramento gastrointestinal); e ainda em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em mulheres grávidas. Dados em animais mostram que a rivaroxabana atravessa a barreira placentária. Portanto, o uso de Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado durante toda a gravidez (ver "Gravidez e lactação" e "Dados de segurança pré-clínicos").

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em mulheres lactantes. Dados em animais indicam que a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) só pode ser administrado depois que for descontinuada a amamentação (ver "Gravidez e lactação" e "Dados de segurança pré-clínicos").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

> Risco de sangramento

Xarelto® (rivaroxabana), como outros antitrombóticos, deve ser utilizado com cautela em pacientes com risco aumentado de sangramento, tais como:

- distúrbios hemorrágicos adquiridos ou congênitos;
- hipertensão arterial grave não controlada;
- doença gastrointestinal ulcerativa ativa;
- ulcerações gastrintestinais recentes;
- retinopatia vascular;
- hemorragia intracraniana ou intracerebral recente;
- anormalidades vasculares intraespinhais ou intracerebrais;
- cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente;
- bronquiectasia ou história de sangramento pulmonar.

Deve-se ter cuidado se os pacientes forem tratados concomitantemente com fármacos que interferem na hemostasia, como os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), ácido acetilsalicílico, os inibidores da agregação plaquetária, outros antitrombóticos ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) (ver "Interações Medicamentosas").

Pode-se considerar tratamento profilático adequado para pacientes com risco de doença ulcerativa gastrintestinal (ver "Interações Medicamentosas"). Qualquer queda de hemoglobina ou da pressão arterial sem explicação deve levar à investigação de um local com sangramento.

> Anestesia neuraxial (epidural/espinal)

Quando anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou uma punção espinal é realizada, os pacientes tratados com antitrombóticos para prevenção de complicações

tromboembólicas correm o risco de desenvolver hematoma epidural ou espinal que pode resultar em paralisia prolongada.

O risco destes eventos é ainda maior pelo uso de cateteres epidurais de demora ou pelo uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia. O risco também pode aumentar por punção epidural ou espinal traumática ou repetida.

Pacientes devem ser frequentemente monitorados para sinais e sintomas de alteração neurológica (por exemplo, torpor ou fraqueza das pernas, disfunção intestinal ou da bexiga). Se forem observados déficits neurológicos, serão necessários diagnóstico e tratamento urgentes.

O médico deve considerar o benefício em potencial em relação ao risco antes da intervenção neuraxial em pacientes anticoagulados ou que vão ser anticoagulados para tromboprofilaxia.

Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de rivaroxabana e anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou punção espinal, considerar o perfil farmacocinético de rivaroxabana. A inserção ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando o efeito anticoagulante de rivaroxabana é estimado ser baixo (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Um cateter epidural não deve ser removido antes de 18 horas após a última administração de Xarelto® (rivaroxabana).

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser administrado, pelo menos, 6 horas após a remoção do cateter.

Se ocorrer punção traumática, a administração de Xarelto® (rivaroxabana) deverá ser adiada por 24 horas.

> Cirurgia e intervenções

Se um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica forem necessários, Xarelto® (rivaroxabana) 10 mg deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível, e com base no julgamento clínico do médico.

Se o procedimento não puder ser adiado, o aumento do risco de sangramento deve ser avaliado em relação à urgência de tal intervenção.

A administração de Xarelto® (rivaroxabana) deve ser reiniciada o mais rapidamente possível após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica, desde que a situação clínica do paciente permita e a hemostasia adequada tenha sido estabelecida (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

> Insuficiência renal

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada (ClCr < 50-30 mL/min) que estejam recebendo comedições que levam ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma (ver "Interações Medicamentosas").

Em pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min), os níveis plasmáticos de rivaroxabana podem elevar-se significativamente (1,6 vezes em média), o que pode levar a um aumento do risco de sangramento. Em razão da doença de base, estes pacientes têm um aumento do risco de sangramento e de trombose. Em virtude dos

011042
cg



dados clínicos limitados, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser usado com cautela nos pacientes com ClCr < 30-15 mL/min (ver "Propriedades Farmacocinéticas"). Não há dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 15 mL/min). Portanto o uso de Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado nestes pacientes (ver "Posologia e Modo de Usar" e "Propriedades Farmacocinéticas"). Após início do tratamento, os pacientes com insuficiência renal grave ou risco aumentado de sangramentos e aqueles que recebem tratamento sistêmico concomitante com antifúngicos azólicos ou inibidores das proteases do HIV devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais de complicações hemorrágicas (ver "Interações Medicamentosas"). Isto pode ser feito por exame físico regular dos pacientes, observação atenta da drenagem da incisão cirúrgica e dosagens periódicas da hemoglobina.

> **Medicação concomitante**
Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado em pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com antifúngicos azólicos (por exemplo, cetoconazol) ou inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir). Estes fármacos são potentes inibidores da CYP3A4 e da gp-P. Portanto, estes fármacos podem aumentar as concentrações plasmáticas de rivaroxabana até um grau clinicamente relevante (2,6 vezes em média), o que pode levar ao aumento no risco de sangramentos (ver "Interações Medicamentosas").
O antifúngico azólico fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A4, tem entretanto, menos efeito sobre a exposição à rivaroxabana e pode ser coadministrado (ver "Interações Medicamentosas").

> **Prolongamento do QTc**
Não foi observado efeito de prolongamento do QTc com o uso de Xarelto® (rivaroxabana) (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

> **Informação sobre os excipientes**
Como este medicamento contém lactose, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose ou à galactose (por exemplo, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar Xarelto® (rivaroxabana) (ver "Composição").

> **Gravidez e lactação**
- **Gravidez**
A segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) não foram estabelecidas em mulheres grávidas.
Em ratas e coelhas, a rivaroxabana mostrou pronunciada toxicidade materna, com alterações placentárias relacionadas ao seu modo de ação farmacológico (por exemplo, complicações hemorrágicas) levando à toxicidade reprodutiva (ver "Dados de segurança pré-clínicos"). Não se identificou potencial teratogênico primário. Devido ao risco intrínseco de sangramentos e à evidência de que a rivaroxabana



atravessa a placenta, o uso de Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado na gravidez (ver "Contraindicações" e "Dados de segurança pré-clínicos").

- **Lactação**
Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em lactantes. Em ratas, a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) só pode ser administrado depois de descontinuada a amamentação (ver "Contraindicações" e "Dados de segurança pré-clínicos").

> **Mulheres em idade fértil/Contraceção**
Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado em mulheres em idade fértil somente com um método contraceptivo eficaz.

> **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**
Foram relatadas síncope e tonturas, o que podem afetar a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas (ver "Reações Adversas"). Pacientes que apresentarem estas reações adversas não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

> **Interações farmacocinéticas**
A rivaroxabana é eliminada principalmente pelo metabolismo hepático mediado pelo citocromo P450 (CYP3A4, CYP2J2) e por excreção renal do fármaco inalterado, envolvendo sistemas de transportadores glicoproteína-P (gp-P)/proteína de resistência ao câncer de mama (Bcrp).

> **Inibição do CYP**
A rivaroxabana não inibe a CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

> **Indução do CYP**
A rivaroxabana não induz a CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

> **Efeitos na rivaroxabana**
O uso concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) com inibidores potentes da CYP3A4 e inibidores da gp-P pode levar à redução da depuração hepática e renal e, deste modo, ao aumento significativo da exposição sistêmica.

A coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com cetoconazol, antifúngico azólico (400 mg uma vez ao dia), um potente inibidor da CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,6 vezes da AUC média da rivaroxabana no estado de equilíbrio e um aumento de 1,7 vezes da C_{max} média da rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos.

A coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com o inibidor da protease do HIV, ritonavir (600 mg duas vezes ao dia), um potente inibidor da CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,5 vezes da AUC média da rivaroxabana e a um aumento de 1,6 vezes de C_{max} média de rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos



farmacodinâmicos. Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado em pacientes que estejam recebendo tratamento sistêmico concomitante com anticonvulsivos azólicos ou inibidores da protease do HIV (ver "Advertências e Precauções").

Para outros fármacos que inibam potentemente apenas uma das vias de eliminação da rivaroxabana, seja CYP3A4 ou gp-P, é esperado que o aumento das concentrações plasmáticas de rivaroxabana seja de menor extensão.

A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), considerada um potente inibidor da CYP3A4 e inibidor moderado da gp-P, levou ao aumento de 1,5 vezes da AUC média da rivaroxabana e de 1,4 vezes da C_{max} . Este aumento, que está próximo da magnitude da variabilidade normal da AUC e C_{max} , é considerado clinicamente irrelevante.

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia), que inibe moderadamente CYP3A4 e gp-P, levou a um aumento de 1,3 vezes da AUC e da C_{max} média da rivaroxabana. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e C_{max} e é considerado clinicamente irrelevante.

Em indivíduos com insuficiência renal leve, eritromicina (500 mg três vezes ao dia) levou a um aumento de 1,8 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da C_{max} quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação. Em indivíduos com insuficiência renal moderada, a eritromicina levou a um aumento de 2,0 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da C_{max} quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação (ver "Advertências e Precauções").

O fluconazol (400 mg uma vez ao dia), considerado um inibidor moderado da CYP3A4, levou a um aumento de 1,4 vezes da AUC média da rivaroxabana e 1,3 vezes da C_{max} média. Este aumento está dentro da magnitude da variabilidade normal de AUC e C_{max} e é considerado como clinicamente irrelevante (ver "Advertências e Precauções").

A coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com rifampicina, indutor potente da CYP3A4 e da gp-P, levou a uma diminuição aproximada de 50% da AUC média da rivaroxabana, com diminuições paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

O uso concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) com outros indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou Erva de São João) também pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de rivaroxabana. A diminuição das concentrações plasmáticas de rivaroxabana é considerada clinicamente irrelevante para pacientes tratados com 10 mg de Xarelto® (rivaroxabana) uma vez ao dia para prevenção do TEV após artroplastia de quadril ou joelho.

> Interações farmacodinâmicas
Após administração combinada de enoxaparina (40 mg em dose única) com Xarelto® (rivaroxabana) (10 mg em dose única), foi observado um efeito aditivo sobre a atividade anti-fator Xa sem qualquer efeito adicional sobre os testes de coagulação



(TP, TTPa). A enoxaparina não afetou a farmacocinética da rivaroxabana (ver "Advertências e Precauções").

O clopidogrel (300 mg em dose de ataque, seguida por 75 mg de dose de manutenção) não mostrou interação farmacocinética com Xarelto® (rivaroxabana) (15 mg), mas foi observado um aumento relevante dos tempos de sangramento em um subgrupo de pacientes, e esse efeito não foi correlacionado à agregação plaquetária, à P-selectina ou aos níveis do receptor GPIIb/IIIa (ver "Advertências e Precauções").

Não foi observado prolongamento clinicamente relevante do tempo de sangramento após administração concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) (15 mg) e 500 mg de naproxeno. Todavia, pode haver indivíduos com resposta farmacodinâmica mais pronunciada (ver "Advertências e Precauções").

Ao converter pacientes de varfarina (RNI 2,0 a 3,0) para Xarelto® (rivaroxabana) (20 mg) ou de Xarelto® (rivaroxabana) (20 mg) para varfarina (RNI 2,0 a 3,0) houve um aumento do tempo de protrombina (TP)/RNI (Neoplastin®) mais que aditivamente (podem ser observados valores individuais de RNI de até 12) enquanto os efeitos sobre o TTPa, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial de trombina endógena foram aditivos.

Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos de Xarelto® (rivaroxabana) durante o período de conversão, a atividade anti-fator Xa, PiCT e HepTest® podem ser usados como testes, uma vez que estes testes não são afetados pela varfarina.

A partir do quarto dia da interrupção da varfarina, todos os testes (incluindo TP, TTPa, inibição da atividade do fator Xa e ETP) refletem apenas o efeito de Xarelto® (rivaroxabana) (ver "Posologia e Modo de Usar").

Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de conversão, a avaliação da RNI pode ser utilizada na C_{min} da rivaroxabana (24 horas após a ingestão anterior da rivaroxabana) uma vez que este teste é minimamente afetado pela rivaroxabana neste ponto de tempo.

Nenhuma interação farmacocinética foi observada entre varfarina e Xarelto® (rivaroxabana).

Tal como acontece com outros anticoagulantes, pode existir a possibilidade de pacientes apresentarem um risco aumentado de sangramento em caso de uso concomitante com ISRSs ou IRSNs devido ao seu efeito relatado sobre as plaquetas. Quando usado concomitantemente no programa clínico de rivaroxabana, foram observadas taxas numericamente mais elevadas de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante em todos os grupos de tratamento.

> Alimentos e laticínios
Xarelto® (rivaroxabana) 10 mg pode ser administrado com ou sem alimentos (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

> Interações cuja existência não foi demonstrada
Não houve interações farmacocinéticas mútuas entre rivaroxabana e midazolam (substrato de CYP3A4), digoxina (substrato de glicoproteína-P) ou atorvastatina (substrato de CYP3A4 e gp-P).

011044
B



➤ **Dosagem e método de administração: Prevenção de TEV**

- **Método de administração**
Uso oral.

- **Dose usual recomendada**
A dose recomendada para prevenção de TEV em cirurgia ortopédica é um comprimido de 10 mg uma vez ao dia, com ou sem alimento.

- **Duração do tratamento**
A duração do tratamento depende do tipo de cirurgia ortopédica.
Após cirurgia de grande porte do quadril, os pacientes devem ser tratados por 5 semanas.
Após cirurgia de grande porte do joelho, os pacientes devem ser tratados por 2 semanas.

- **Método e frequência da administração**
A dose inicial deve ser tomada 6 a 10 horas após a cirurgia, contanto que tenha sido estabelecida a hemostasia.
Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de Xarelto® (rivaroxabana) pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral.
O comprimido de Xarelto® (rivaroxabana) triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar Xarelto® (rivaroxabana). O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a administração (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

- **Doses esquecidas**

Em caso de esquecimento da tomada de um comprimido, o paciente deverá tomar a dose de 10 mg de Xarelto® (rivaroxabana) assim que se lembrar e, no dia seguinte, continuar tomando o comprimido uma vez ao dia, como antes.

- **Informações adicionais para populações especiais**

- **Crianças e adolescentes (do nascimento aos 18 anos)**
A segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

- **Pacientes geriátricos**

Não é necessário ajuste de dose com base na idade (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

- **Peso corporal**

Não é necessário ajuste de dose com base no peso corporal do paciente (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

- **Pacientes com insuficiência hepática**



A administração do inibidor da bomba de prótons omeprazol, do antagonista do receptor H₂ ranitidina, do antiácido hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio, naproxeno, clopidogrel ou enoxaparina não afetou a biodisponibilidade e a farmacocinética da rivaroxabana.
Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente significativas quando Xarelto® (rivaroxabana) foi coadministrado com 500 mg de ácido acetilsalicílico.

➤ **Interações com parâmetros laboratoriais**
Os testes de parâmetros da coagulação (TP, TTPa, HepTest®) são afetados como esperado pelo modo de ação de Xarelto® (rivaroxabana) (ver "Propriedades Farmacodinâmicas").

➤ **Interações com tabaco e álcool**
Não foi realizado estudo formal sobre a interação com tabaco ou álcool, uma vez que interação farmacocinética não é prevista. Durante os estudos de fase I, não era permitido o consumo de álcool pelos pacientes.

Durante a fase ambulatorial, era permitido o consumo de álcool pelos pacientes em doses de até 40 g por dia. Era permitido fumar durante o ensaio.
Nos estudos de fase III (RECORD 1, 2 e 3) não houve restrição quanto ao consumo de tabaco. O abuso de álcool foi um critério de exclusão em todos os estudos de fase III, mas não foram utilizadas restrições adicionais nos ensaios.
Cerca de 50% dos 4657 pacientes no grupo da rivaroxabana submetidos à artroplastia de joelho ou quadril nos estudos de fase III relataram em seu histórico médico o consumo de álcool ao menos eventualmente. Pacientes foram ambulatoriais durante algum tempo, mas não há disponível nenhuma informação adicional sobre o uso concomitante de álcool e tabaco.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de Xarelto® (rivaroxabana) 10 mg é de 36 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 organolépticas**

Xarelto® (rivaroxabana) é um comprimido redondo vermelho claro.

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

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

[Handwritten signatures and initials]



Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante (ver "Contraindicações").

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com outras doenças hepáticas (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child Pugh B) indicam aumento significativo da atividade farmacológica. Não existem dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) (ver "Contraindicações" e "Propriedades Farmacocinéticas").

- Pacientes com insuficiência renal
Não é necessário ajuste de dose se a rivaroxabana for administrada em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina CrCl \leq 80-50 mL/min) ou moderada (CrCl $<$ 50-30 mL/min) (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência renal grave (CrCl $<$ 30-15 mL/min) indicam que os níveis plasmáticos de rivaroxabana aumentam significativamente nesta população de pacientes. Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela nestes pacientes (ver "Advertências e Precauções" e "Propriedades Farmacocinéticas").

O uso de Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado para pacientes com CrCl $<$ 15 mL/min (ver "Advertências e Precauções" e "Propriedades Farmacocinéticas").

- Convertendo de antagonistas de vitamina K (AVK) para Xarelto® (rivaroxabana)
Em paciente convertido de AVKs para Xarelto® (rivaroxabana), os valores de RNI serão falsamente elevados após administração de Xarelto® (rivaroxabana). A medida de RNI não é válida para medir a atividade anticoagulante de Xarelto® (rivaroxabana) e desta forma, não deve ser usada para este fim (ver "Interações Medicamentosas").

- Convertendo de Xarelto® (rivaroxabana) para antagonistas de vitamina K (AVK)
Existe um potencial para anticoagulação inadequada durante a transição de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK. A anticoagulação adequada continua deve ser assegurada durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo. Deve ser observado que Xarelto® (rivaroxabana) pode contribuir para um valor elevado de RNI.

Em pacientes convertidos de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK, o AVK deve ser administrado concomitantemente até que o valor de RNI seja \geq 2,0. Para os dois primeiros dias do período de conversão, a dose padrão de AVK deve ser utilizada seguida pela dose de AVK ajustada de acordo com os testes de RNI. Enquanto os pacientes receberem ambos, Xarelto® (rivaroxabana) e AVK, a medida de RNI não deve ser realizada antes de 24 horas (após a dose anterior, mas antes da próxima dose de Xarelto® (rivaroxabana)). Com a descontinuação de Xarelto® (rivaroxabana), o teste de RNI pode ser feito de forma confiável 24 horas após a última dose (ver "Interações Medicamentosas").

- Convertendo de anticoagulantes parenterais para Xarelto® (rivaroxabana)
Para pacientes que estejam atualmente recebendo um anticoagulante parenteral, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser iniciado 0 a 2 horas antes do horário previsto para próxima administração do medicamento parenteral (por exemplo, heparina de baixo peso molecular) ou no momento da descontinuação da administração parenteral contínua do medicamento (por exemplo, heparina não fracionada intravenosa).



- Convertendo de Xarelto® (rivaroxabana) para anticoagulantes parenterais
Descontinue o uso de Xarelto® (rivaroxabana) e administre a primeira dose do anticoagulante parenteral no momento em que a próxima dose de Xarelto® (rivaroxabana) seria administrada.

- Diferenças étnicas
Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

9. REAÇÕES ADVERSAS

> **Resumo do perfil de segurança**
A segurança de rivaroxabana foi avaliada em 12 (doze) estudos de fase III que incluíram 34.859 pacientes expostos à rivaroxabana, conforme listado na tabela a seguir:

Número de pacientes estudados, dose diária total e duração máxima do tratamento nos estudos de fase III de Xarelto® (rivaroxabana), conforme descrito abaixo:

Indicação	Número de pacientes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril	6.097	10 mg	39 dias
Prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes enfermos hospitalizados	3.997	10 mg	39 dias
Tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e EP recorrentes	6.790	Dia 1 - 21: 30 mg Dia 22 em diante: 20 mg Após pelo menos 6 meses: 10 mg ou 20 mg	21 meses
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-avalvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos após síndrome coronariana	10.225	5 mg ou 10 mg respectivamente, co-administrado com AAS ou AAS mais clopidogrel	31 meses



aguda (SCA) ou ticlopidina.

*Pacientes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabana.

No total, cerca de 65% dos pacientes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabana apresentaram reações adversas emergentes do tratamento. Cerca de 21% dos pacientes apresentaram reações adversas consideradas relacionadas ao tratamento conforme avaliado pelos investigadores.

Taxas de eventos de sangramento e anemia em pacientes expostos a Xarelto® (rivaroxabana) nos estudos de fase III concluídos:

Indicação	Qualquer sangramento	Anemia
Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril	6,8 % dos pacientes	5,9 % dos pacientes
Prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes enfermos hospitalizados	12,6 % dos pacientes	2,1 % dos pacientes
Tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e EP recorrentes	23 % dos pacientes	1,6 % dos pacientes
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-valvular	28 por 100 pacientes/ano	2,5 por 100 pacientes/ano
Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos após síndrome coronariana aguda (SCA)	22 por 100 pacientes/ano	1,4 por 100 pacientes/ano

Em razão do modo de ação farmacológica, Xarelto® (rivaroxabana) pode ser associado a um risco aumentado de sangramento oculto ou manifesto em qualquer tecido e órgão, o que pode resultar em anemia pós-hemorragia. O risco de sangramentos pode ser aumentado em certos grupos de pacientes, por exemplo, naqueles com hipertensão arterial grave não-controlada e/ou com medicação concomitante que afete a homeostasia (ver "Advertências e Precauções"). Os sinais,



sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) irão variar de acordo com a localização e o grau ou extensão do sangramento e/ou anemia (ver "Superdose"). Complicações hemorrágicas podem se apresentar como fraqueza, palidez, tontura, cefaleia ou edema inexplicável, dispnéia e choque inexplicável. Em alguns casos, como consequência da anemia, foram observados sintomas de isquemia cardíaca, tais como dor no peito ou angina pectoris.

Foram relatadas para Xarelto® (rivaroxabana) complicações conhecidas secundárias ao sangramento grave, como síndrome compartimental e insuficiência renal devido à hipoperfusão. Portanto, deve-se considerar a possibilidade de hemorragia ao avaliar a condição de qualquer paciente anticoagulado.

➤ Lista tabulada das reações adversas

As frequências das reações adversas ao medicamento relacionadas com Xarelto® (rivaroxabana) estão resumidas na tabela abaixo. As reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade, dentro de cada grupo de frequência. As frequências estão definidas como:

Muito comum (≥ 1/10)

Comum (≥ 1/100 a < 1/10)

Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)

Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)

Tabela 3: Todas as reações adversas ao medicamento emergentes do tratamento relatadas em pacientes nos estudos de fase III (RECORD 1-4 agrupados, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS e EINSTEIN (TVP/EP/Extensão))

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	Comum	Incomum	Rara
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia (incluindo os respectivos parâmetros laboratoriais)	Trombocitose (incluindo aumento na contagem de plaquetas) ^A	
Distúrbios cardíacos	Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)	Taquicardia	
Distúrbios oculares	Sangramento gengival	Boca seca	
Distúrbios gastrointestinais	Hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo		



hemorragia retal) Dores abdominais e gastrintestinais Dispepsia Náusea Constipação ^A Diarreia Vômito ^A	Indisposição (incluindo mal- estar)	Edema localizado ^A
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Febre ^A Edema periférico Diminuição geral da força e energia (incluindo fadiga e astenia)	
Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática	Icterícia
Distúrbios do sistema imunológico	Reação alérgica Dermatite alérgica	
Traumas, intoxicação e complicações pós- procedimento	Secreção da incisão ^A	Pseudoaneurisma vascular ^C
Investigações	Hemorragia pós- procedimento (incluindo anemia pós-operatória e hemorragia da incisão) Contusão Aumento das transaminases	Aumento da bilirrubina conjugada (com ou sem aumento concomitante de ALT)
Distúrbios músculo- esqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos	Aumento da bilirrubina Aumento da fosfatase alcalina no sangue ^A Aumento de DHL ^A Aumento da lipase ^A Aumento da amilase ^A Aumento de GGT ^A	Hemorragia muscular
Distúrbios do sistema nervoso	Dor nas extremidades ^A Tontura Cefaleia	Hemorragia cerebral e intracraniana Síncope



Distúrbios renais e urinários	Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematúria e menorragia ^B) Disfunção renal (incluindo aumento da creatinina e da ureia no sangue) ^A	
Distúrbios do trato respiratório	Epistaxe Hemoptise	
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	Prurido (incluindo casos incomuns de prurido generalizado) Rash Equimose Hemorragia cutânea e subcutânea	Urticária
Distúrbios vasculares	Hipotensão Hematoma	

^A observado após cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores
^B observado no tratamento de TEV como muito comum em mulheres < 55 anos
^C observado como incomum na terapia de prevenção na SCA (após intervenção percutânea)

Observações pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas no período de pós-comercialização em associação temporal com o uso de Xarelto® (rivaroxabana). A frequência dessas reações adversas relatadas na experiência de pós-comercialização não pode ser estimada.

Distúrbios do sistema imunológico: angioedema e edema alérgico (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100)).

Distúrbios hepatobiliares: colestase, hepatite (incluindo lesão hepatocelular) (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)).

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: trombocitopenia (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100)).



"Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

Casos raros de superdose de até 600 mg foram relatados sem complicações hemorrágicas ou outras reações adversas. Devido à absorção limitada, é esperado um efeito máximo sem aumento na exposição plasmática média em doses supratrapêuticas de 50 mg ou mais. Não está disponível um antídoto específico para antagonizar os efeitos farmacodinâmicos da rivaroxabana. Pode-se considerar o uso de carvão ativado para reduzir a absorção no caso de superdosagem de Xarelto® (rivaroxabana). Devido à alta ligação da rivaroxabana às proteínas plasmáticas, não se espera que esta seja dialisável.

➤ Conduta no sangramento

Caso ocorra uma complicação hemorrágica no paciente que estiver recebendo rivaroxabana, a próxima administração deve ser adiada ou o tratamento deve ser descontinuado, conforme apropriado. A rivaroxabana tem meia-vida de aproximadamente 5 a 13 horas. A conduta deve ser individualizada de acordo com a gravidade e a localização da hemorragia. Tratamento sintomático apropriado pode ser utilizado, se necessário, como compressão mecânica (por exemplo, na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controle de sangramento, reposição de líquidos e suporte hemodinâmico, transfusão de hemoderivados (células vermelhas embaladas ou plasma fresco congelado, dependendo da anemia ou coagulopatia associada) ou plaquetas.

Se o sangramento não puder ser controlado pelas medidas mencionadas acima, deve-se considerar a administração de um agente reverso procoagulante específico, como:

- concentrado de complexo protrombínico (CCP);
 - fator VIIa recombinante (r-FVIIa).
- No entanto, atualmente a experiência clínica com o uso destes produtos em pacientes recebendo Xarelto® (rivaroxabana) é muito limitada (ver "Propriedades Farmacodinâmicas").

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante da rivaroxabana.

Existe experiência limitada com ácido tranexâmico, e não há experiência com ácido aminocaproico e aprotinina em indivíduos que estejam recebendo Xarelto® (rivaroxabana). Também não há racional científico para o benefício, nem experiência com a desmopressina hemostática sistêmica em pacientes recebendo Xarelto® (rivaroxabana).

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

(Handwritten initials)



DIVERSIFICAS

MS – I.7056.0048
Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer AG
Levertkusen – Alemanha

Importado 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
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica



VE0317-CCDS11p

(Handwritten initials)



27/10/2017	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/10/2017	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/10/2017	"Advertências e Precauções", "Interações Medicamentosas", "Reações Adversas", "Dizeres Legais"	VPVPS	Comprimidos revestidos 10 mg
------------	---------------	---	------------	---------------	---	------------	--	-------	------------------------------



Para 10 mg - Bula Profissional
Histórico de alteração para a bula

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	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VPVPS)	Apresentações relacionadas	
10/05/2013	038995/13-6	Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPVPS	Comprimidos revestidos 10 mg	
17/09/2013	0786078/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Dizeres legais	VPVPS	Comprimidos revestidos 10 mg	
29/07/2014	0802169/14-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	"Administração", "Concomitante de Administração", "Precauções", "Interações Medicamentosas" e "Superações"	VPVPS	Comprimidos revestidos 10 mg	
22/12/2014	1146547/14-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	"Advertências e Precauções" e "Reações Adversas"	VPVPS	Comprimidos revestidos 10 mg	
15/10/2015	0813409/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	"Composição"	VPVPS	Comprimidos revestidos 10 mg	



Xarelto®

Bayer S.A.
Comprimido revestido
15 mg e 20 mg

Xarelto®
rivaroxabana

APRESENTAÇÕES

Xarelto® (rivaroxabana) é apresentado na forma de comprimidos revestidos em cartucho com blister contendo 14 ou 28 comprimidos revestidos de 15 mg ou 20 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 15 mg ou 20 mg de rivaroxabana.
Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, óxido de ferro vermelho, macrogol, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Xarelto® (rivaroxabana) é indicado para prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-valvular que apresente um ou mais fatores de risco, como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório anteriores.

Xarelto® (rivaroxabana) é indicado para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) recorrentes após trombose venosa profunda aguda, em adultos.

Xarelto® (rivaroxabana) é indicado para o tratamento de embolia pulmonar (EP) e prevenção de embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP) recorrentes, em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

> **Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular**

O programa clínico de Xarelto® (rivaroxabana) foi desenhado para demonstrar a eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular (FA).

No estudo pivotal duplo-cego ROCK-ET AF, 14.264 pacientes receberam 20 mg de Xarelto® (rivaroxabana) via oral uma vez ao dia (15 mg via oral uma vez ao dia em pacientes com insuficiência renal moderada (CrCl: <50-30 mL/min)) ou varfarina titulada tendo como alvo RNI de 2,5 (faixa terapêutica 2,0 a 3,0). O tempo mediano do tratamento foi 19 meses e a duração total do tratamento foi de até 41 meses.

34,9% dos pacientes estavam usando ácido acetilsalicílico e 11,4% antiarrítmicos classe III incluindo amiodarona.

Em relação à varfarina, Xarelto® (rivaroxabana) reduziu significativamente o desfecho primário combinado de AVC e embolia sistêmica fora do SNC. Adicionalmente, desfechos

011051
89

[Handwritten signatures and marks]



secundários importantes (combinação de acidente vascular cerebral, embolia sistêmica fora do SNC e morte vascular e a combinação de AVC, embolia sistêmica fora do SNC, infarto do miocárdio e morte vascular) também foram reduzidos de forma significativa (veja Tabela 1). As taxas de incidência para o desfecho de segurança principal (eventos de sangramento importante e não importante clinicamente relevante) foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (veja Tabela 2).

Tabela 1: Resultados de eficácia dos estudos de fase III ROCKET AF

População em estudo	Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg via oral 1x/dia (15 mg via oral 1x/dia em pacientes com CICT: < 50 - 30 mL/min) N=7,061	varfarina titulada para RNI alvo de 2,5 (faixa terapêutica 2,0 a 3,0) N=7,082	Hazard Ratio (IC 95%)
AVC e embolia sistêmica fora do SNC*	189 (1,70)	243 (2,15)	0,79 (0,65 - 0,95) 0,015
AVC, embolia sistêmica fora do SNC e morte vascular**	346 (3,11)	410 (3,63)	0,86 (0,74 - 0,99) 0,034
AVC, embolia sistêmica fora do SNC, morte vascular e infarto do miocárdio*	433 (3,91)	519 (4,62)	0,85 (0,74 - 0,96) 0,010
AVC	184 (1,65)	221 (1,96)	0,85 (0,70 - 1,03) 0,092
Embolia sistêmica fora do SNC**	5 (0,04)	22 (0,19)	0,23 (0,09 - 0,61) 0,003

^{a)} população de segurança, em tratamento

* estatisticamente superior

** nominalmente significativo

Tabela 2: Resultados de segurança dos estudos de fase III ROCKET AF

População em estudo	Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg via oral 1x/dia (15 mg via oral 1x/dia em pacientes com CICT: < 50 - 30 mL/min) N=7,111	varfarina titulada para RNI alvo de 2,5 (faixa terapêutica 2,0 a 3,0) N=7,125	Hazard Ratio (IC 95%)
Dose do tratamento		Taxa de evento (100 pacientes-ano)	Valor de p



Eventos de sangramento importante e não importante clinicamente relevante	Taxa de evento (100 pacientes-ano)	1.475 (14,91)	1.03 (0,96 - 1,11) 0,442
Eventos de sangramento importante	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Morte por sangramento**	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Sangramento em órgão crítico**	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemorragia intracraniana **	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Queda de Hemoglobina **	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusão de duas ou mais unidades (concentrado de hemácias ou sangue total) **	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Evento de sangramento não importante clinicamente relevante	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345

^{a)} população de segurança, em tratamento

** nominalmente significativo

➤ **Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) recorrentes**
O programa clínico de Xarelto® (rivaroxabana) foi desenhado para demonstrar a eficácia do medicamento no tratamento inicial e continuado de trombose venosa profunda (TVP) aguda e embolia pulmonar (EP) e na prevenção de TVP e de EP recorrentes. Mais de 9.400 pacientes foram estudados em três ensaios clínicos de fase III, randomizados, controlados (EINSTEIN TVP, EINSTEIN EP e EINSTEIN Extension) e adicionalmente uma análise predefinida dos estudos Einstein TVP e Einstein EP agrupados foi conduzida (veja Tabela 5). A duração total do tratamento combinado em todos os estudos foi de até 21 meses.

No estudo EINSTEIN TVP, 3.449 pacientes com TVP aguda foram estudados para o tratamento de TVP e prevenção de TVP e de EP recorrentes. A duração do tratamento foi de até 12 meses dependendo do julgamento clínico do investigador.

Para as três semanas iniciais de tratamento da TVP aguda, uma dose de 15 mg de Xarelto® (rivaroxabana) foi administrada duas vezes ao dia. Isto foi seguido por uma dose de 20 mg de Xarelto® (rivaroxabana) uma vez ao dia.

No estudo EINSTEIN EP, 4.832 pacientes com EP aguda foram estudados para o tratamento de EP e prevenção de TVP e EP recorrentes. A duração do tratamento foi de até 12 meses dependendo do julgamento clínico do investigador.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



Para o tratamento inicial de EP aguda, uma dose de 15 mg de rivaroxabana foi administrada duas vezes ao dia por três semanas. Isso foi seguido por uma dose de 20 mg de rivaroxabana uma vez ao dia.

Em ambos os estudos EINSTEIN TVP e EINSTEIN EP, o regime de tratamento comparador consistiu em administrar enoxaparina por pelo menos cinco dias em combinação com antagonista da vitamina K até que o valor de TP/RNI atingisse a faixa terapêutica ($\geq 2,0$). O tratamento foi continuado com o antagonista da vitamina K com dose ajustada para manter os valores de TP/RNI dentro da faixa terapêutica de 2,0 a 3,0.

No estudo EINSTEIN Extension, 1.197 pacientes com TVP ou EP foram estudados para a prevenção de TVP e de EP recorrentes. A duração do tratamento foi de até 12 meses, dependendo do julgamento clínico do investigador. Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg uma vez ao dia foi comparado com placebo.

Todos os três estudos de fase III EINSTEIN usaram os mesmos desfechos primário e secundário de eficácia predefinidos. O desfecho primário de eficácia foi TVP sintomática recorrente, definido como um composto de TVP recorrente ou EP fatal ou não fatal. O desfecho secundário de eficácia foi definido como um composto de TVP recorrente, EP não fatal e todas as causas de mortalidade.

No estudo EINSTEIN TVP (veja Tabela 3), Xarelto® (rivaroxabana) demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário.

O benefício clínico líquido (NCB – Net Clinical Benefit) pré-especificado (desfecho primário de eficácia e eventos de sangramento importante) foi reportado com HR de 0,67 ((IC 95% = 0,47 - 0,95), valor nominal $p = 0,027$) a favor da rivaroxabana.

As taxas de incidência para o desfecho principal de segurança (eventos de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante) assim como o desfecho secundário de segurança (eventos de sangramento importante), foram semelhantes para ambos os grupos de tratamento.

No estudo EINSTEIN EP (veja Tabela 4) Xarelto® (rivaroxabana) demonstrou ser não inferior à enoxaparina/AVK para o desfecho primário ($p = 0,0026$ (teste para não-inferioridade), hazard ratio: 1,12 (0,75 – 1,68)).

O benefício clínico global pré-especificado (desfecho primário de eficácia e eventos de sangramento importante) foi reportado com um HR de 0,85 ((IC 95% = 0,63 – 1,14), valor nominal $p = 0,275$).

Foi conduzida uma análise agrupada pré-especificada do resultado dos estudos EINSTEIN TVP e EINSTEIN EP (veja Tabela 5).

No estudo EINSTEIN Extension (veja Tabela 6), Xarelto® (rivaroxabana) foi superior ao placebo para os desfechos primário e secundário de eficácia. Para o desfecho principal de segurança (eventos de sangramento importante) houve uma taxa de incidência mais alta, numericamente não significativa, para pacientes tratados com Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg uma vez ao dia comparado com placebo. O desfecho de segurança secundário (eventos de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante) demonstrou taxas mais altas para pacientes tratados com Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg uma vez ao dia comparado com placebo.

Tabela 3: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III EINSTEIN TVP

População do Estudo	3.449 pacientes com trombose venosa profunda aguda sintomática	
Dose e Duração do Tratamento	Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg 2x/dia por 3 semanas seguido por 20 mg 1x/dia 3, 6 ou 12 meses N=1.731	enoxaparina por 5 dias seguido de AVK 3, 6 ou 12 meses N=1.718
TEV recorrente sintomático*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recorrente sintomática	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recorrente sintomática	14 (0,8%)	28 (1,6%)
TVP e EP sintomáticas	1 (0,1%)	0
EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Eventos de sangramento importante	14 (0,8%)	20 (1,2%)

* $p < 0,0001$ (não inferioridade), 0,076 (superioridade); HR: 0,68 (0,44 – 1,04)

Tabela 4: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III EINSTEIN EP

População do Estudo	4.832 pacientes com embolia pulmonar aguda sintomática	
Dose e Duração do Tratamento	Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg 2x/dia por 3 semanas seguido por 20 mg 1x/dia 3, 6 ou 12 meses N=2.419	enoxaparina por 5 dias seguido de AVK 3, 6 ou 12 meses N=2.413
TEV recorrente sintomático*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recorrente sintomática	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recorrente sintomática	18 (0,7%)	17 (0,7%)
TVP e EP sintomáticas	0	2 (<0,1%)
EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Eventos de sangramento importante	26 (1,1%)	32 (2,2%)

* $p < 0,0026$ (não inferioridade); HR: 1,12 (0,75 – 1,68)

Tabela 5: Resultados de eficácia e segurança dos estudos de fase III EINSTEIN TVP e EINSTEIN EP

[Handwritten signatures and initials]



População do Estudo	8.281 pacientes com trombose venosa profunda ou embolia pulmonar agudas sintomáticas
Dose e Duração do Tratamento	Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg 2x/dia por 3 semanas seguido por 20 mg 1x/dia 3, 6 ou 12 meses N=4.131
TEV recorrente sintomático*	86 (2,1%) 2 (2,3%) 38 (0,9%) 45 (1,1%) 2 (<0,1%) 15 (0,4%) 40 (1,0%)
EP recorrente sintomática	38 (0,9%)
TVP recorrente sintomática	45 (1,1%)
TVP e EP sintomáticas	2 (<0,1%)
EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída	15 (0,4%)
Eventos de sangramento importante	40 (1,0%)

* p: < 0,001 (não inferioridade); HR: 0,89 (0,66 - 1,19)

Tabela 6: Resultados de eficácia e segurança do estudo de fase III EINSTEIN Extension

População do Estudo	1.197 pacientes em tratamento continuado e em prevenção de tromboembolismo venoso recorrente
Dose e Duração do Tratamento	Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg 1 x/dia 6 ou 12 meses N=602
TEV recorrente sintomático*	8 (1,3%) 2 (0,3%) 5 (0,8%) 1 (0,2%) 4 (0,7%)
EP recorrente sintomática	2 (0,3%)
TVP recorrente sintomática	5 (0,8%)
EP fatal / morte na qual EP não pode ser excluída	1 (0,2%)
Eventos de sangramento importante	4 (0,7%)

* p: < 0,0001 (superioridade); HR: 0,19 (0,09 - 0,39)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- Propriedades farmacodinâmicas
- Mecanismo de ação

A rivaroxabana é um inibidor direto altamente seletivo do fator Xa com biodisponibilidade oral. A ativação do fator X a fator Xa (FXa) por meio das vias intrínseca e extrínseca desempenha um papel central na cascata da coagulação sanguínea. O FXa converte diretamente a protrombina em trombina por meio do complexo de protrombinase e, finalmente, esta reação leva à formação do coágulo de fibrina e à ativação das plaquetas pela trombina. Uma molécula de FXa é capaz de gerar mais de 1.000 moléculas de trombina devido à natureza amplificadora da cascata da coagulação. Além disso, a taxa de reação do FXa ligado à protrombinase aumenta 300.000 vezes em comparação à do FXa livre, e causa uma descarga explosiva de geração de trombina. Os inibidores seletivos de FXa podem encerrar a descarga amplificada de geração de trombina. Conseqüentemente, diversos testes de coagulação específicos e globais são afetados pela rivaroxabana.

- Efeitos farmacodinâmicos

Foi observada inibição dose-dependente da atividade do fator Xa em humanos. O tempo de protrombina (TP) é influenciado pela rivaroxabana de um modo dose-dependente com uma correlação estreita com as concentrações plasmáticas (o valor de r é igual a 0,98) se for usado o reagente Neoplastin® (tromboplastina liofilizada obtida a partir de cérebro de coelho) para a realização deste ensaio. Outros reagentes proporcionariam resultados diferentes. A leitura do TP deve ser feita em segundos porque a RNI (Relação Normalizada Internacional) é calibrada e validada somente para cumarínicos e não pode ser usada para qualquer outro anticoagulante.

Em pacientes recebendo rivaroxabana para tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e de EP recorrentes, os valores correspondentes aos percentis 5/95 para o TP (Neoplastin®) 2-4 horas depois da ingestão do comprimido (ou seja, no momento de efeito máximo) variaram de 17 a 32 segundos para 15 mg duas vezes ao dia ou de 15 a 30 segundos para 20 mg uma vez ao dia, respectivamente.

Em pacientes com fibrilação atrial não-avaluado recebendo rivaroxabana para a prevenção de AVC e embolia sistêmica, os percentis 5/95 para o TP (Neoplastin®) 1-4 horas após a ingestão do comprimido (ou seja, no momento de efeito máximo) variaram de 14 a 40 segundos em pacientes tratados com 20 mg uma vez ao dia e de 10 a 50 segundos em pacientes com insuficiência renal moderada tratados com 15 mg uma vez ao dia.

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e o HepTest® também se prolongam dependendo da dose; entretanto, não são recomendados para avaliar o efeito farmacodinâmico da rivaroxabana. A atividade anti-fator Xa também é influenciada pela rivaroxabana, todavia, não existe padrão para calibração.

Não há necessidade de monitorar os parâmetros de coagulação durante o tratamento clínico de rotina com Xarelto® (rivaroxabana).

> Propriedades farmacocinéticas

- Absorção e biodisponibilidade

A rivaroxabana é rapidamente absorvida, atingindo concentrações máximas (C_{max}) 2 a 4 horas após a ingestão do comprimido.

A absorção oral da rivaroxabana é quase completa e a biodisponibilidade oral é alta (80-100%) para a dose de 10 mg, independentemente das condições de jejum/alimentação. A ingestão com alimentos não afeta a AUC ou a C_{max} da rivaroxabana na dose de 10 mg. O comprimido de 10 mg de Xarelto® (rivaroxabana) pode ser tomado com ou sem alimento (ver -Posologia e Modo de UsarTM).

011054

89



Devido ao grau reduzido de absorção, uma biodisponibilidade oral de 66% foi determinada para o comprimido de 20 mg sob condições de jejum. Quando Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg comprimidos é tomado junto com alimentos, aumentos na AUC média ao redor de 39% foram observados quando comparados a ingestão sob condições de jejum, indicando absorção quase completa e elevada biodisponibilidade oral. Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg e 20 mg devem ser tomados com alimentos (ver "Posologia e Modo de Usar"). Sob condições de alimentação, Xarelto® (rivaroxabana) 10 mg, 15 mg e 20 mg comprimidos demonstraram proporcionalidade de dose. A variabilidade da farmacocinética da rivaroxabana é moderada, com variabilidade interindividual (CV%) de 30% a 40%.

A absorção da rivaroxabana é dependente do local de liberação do princípio ativo no trato gastrointestinal. Foi relatada uma diminuição de 29% e 56% na AUC e C_{max} quando o grânulo de rivaroxabana é liberado no intestino delgado proximal em comparação com o comprimido. A exposição é ainda mais reduzida quando o princípio ativo é liberado no intestino delgado distal, ou no cólon ascendente. Deve-se evitar a administração da rivaroxabana distante ao estômago que pode resultar em redução da absorção e da exposição ao princípio ativo.

A biodisponibilidade (AUC e C_{max}) foi comparável entre 20 mg de rivaroxabana administrados por via oral como comprimido triturado misturado a purê de maçã, ou suspensão em água e administrada por sonda gástrica seguido por uma refeição líquida, comparada a um comprimido inteiro. Como o perfil farmacocinético da rivaroxabana é previsível e dose-proporcional, os resultados de biodisponibilidade desse estudo são provavelmente aplicáveis para as doses mais baixas de rivaroxabana.

- Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas em humanos é alta, aproximadamente de 92% a 95%, sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. O volume de distribuição é moderado, sendo V_{ss} de aproximadamente 50 L.

- Metabolismo e eliminação

Aproximadamente 2/3 da dose administrada de rivaroxabana, sofrem degradação metabólica, com metade sendo eliminada via renal e a outra metade via fecal. Os demais 1/3 da dose administrada são diretamente excretados pelos rins como fármaco inalterado na urina, principalmente por secreção renal ativa. A rivaroxabana é metabolizada por meio de CYP3A4, CYP2J2 e de mecanismos independentes do CYP. A degradação oxidativa da fração morfolinona e a hidrólise das ligações amida são os principais locais de biotransformação.

Com base em investigações *in vitro*, a rivaroxabana é um substrato das proteínas transportadoras gp-P (glicoproteína-P) e Bcrp (proteína de resistência ao câncer de mama). A rivaroxabana inalterada é o composto mais importante no plasma humano, não estando presentes metabólitos maiores ou ativos circulantes. Com uma depuração sistêmica de cerca de 10 L/h, a rivaroxabana pode ser classificada como um fármaco de baixa depuração. A eliminação da rivaroxabana do plasma ocorreu com meias-vidas terminais de 5 a 9 horas em indivíduos jovens e com meias-vidas terminais de 11 a 13 horas em idosos.

- Pacientes geriátricos

Em pacientes cirróticos com insuficiência hepática moderada (classificados como Child Pugh B), a média da AUC da rivaroxabana foi significativamente aumentada em 2,3 vezes comparada com voluntários saudáveis, devido à importante insuficiência na depuração do fármaco, o que indica uma significativa doença hepática. A AUC da fração não-ligada foi aumentada em 2,6 vezes. Não há dados em pacientes com insuficiência hepática grave.

(Handwritten signatures and initials)

Pacientes idosos apresentaram concentrações plasmáticas mais altas que pacientes mais jovens, com valores médios de AUC aproximadamente 1,5 vezes maiores, devido principalmente à redução (aparente) da depuração total e renal (ver "Posologia e Modo de Usar").

- Gênero

Não há diferenças clinicamente relevantes da farmacocinética entre pacientes homens e mulheres (ver "Posologia e Modo de Usar").

- Peso Corporal

Pesos corporais extremos (<50 kg vs >120 kg) tiveram apenas pequena influência nas concentrações plasmáticas de rivaroxabana (menos de 25%) (ver "Posologia e Modo de Usar").

- Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver "Posologia e Modo de Usar").

- Diferenças étnicas

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes entre pacientes caucasianos, afro-americanos, hispânicos, japoneses ou chineses em relação à farmacocinética e farmacodinâmica (ver "Posologia e Modo de Usar").

- Insuficiência hepática

O efeito da insuficiência hepática na farmacocinética da rivaroxabana foi estudado em indivíduos categorizados de acordo com a classificação Child Pugh, um procedimento padrão no desenvolvimento clínico. O propósito original da classificação Child Pugh é avaliar o prognóstico da doença hepática crônica, principalmente cirrose. Em pacientes nos quais o uso de anticoagulantes é pretendido, o aspecto crítico da insuficiência hepática é a redução da síntese de fatores de coagulação normais no fígado. Uma vez que este aspecto é considerado em apenas uma das cinco medições clínicas/bioquímicas que compõem o sistema de classificação Child Pugh, o risco de sangramento em pacientes pode não ser claramente correlacionado com esta classificação. A decisão de tratar os pacientes com anticoagulantes deve ser, portanto, tomada independentemente da classificação Child Pugh. Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C.

Pacientes cirróticos com insuficiência hepática leve (classificados como Child Pugh A) apresentaram apenas pequenas alterações na farmacocinética da rivaroxabana (aumento de 1,2 vezes da AUC, em média), próximas das de seu respectivo grupo controle saudável. Nenhuma diferença relevante nas propriedades farmacodinâmicas foi observada entre estes grupos.

Em pacientes cirróticos com insuficiência hepática moderada (classificados como Child Pugh B), a média da AUC da rivaroxabana foi significativamente aumentada em 2,3 vezes comparada com voluntários saudáveis, devido à importante insuficiência na depuração do fármaco, o que indica uma significativa doença hepática. A AUC da fração não-ligada foi aumentada em 2,6 vezes. Não há dados em pacientes com insuficiência hepática grave.





A avaliação de segurança pré-clínica em dados de estudos convencionais e apropriados de segurança farmacológica, toxicidade de dose única e de doses repetidas, genotoxicidade, fototoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade para a reprodução não revelaram riscos especiais para humanos. Não foi observada toxicidade órgão-específica da rivaroxabana até a mais alta dose testada.

- Segurança farmacológica

As funções cardiovascular, respiratória e do SNC não foram afetadas. Não se observou potencial pró-arritmogênico. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na motilidade gastrointestinal, função hepática, função renal e níveis de glicose sanguínea.

- Toxicidade aguda e de doses repetidas

A rivaroxabana mostrou baixa toxicidade aguda em ratos e camundongos. A rivaroxabana foi testada em estudos de doses repetidas por até 6 meses em ratos e por até 12 meses em cães. Com base no modo de ação farmacológico, não se pôde estabelecer NOEL (Nível de efeito não observado) em razão dos efeitos sobre o tempo de coagulação. Todos os achados adversos, exceto uma discreta redução do ganho de peso corporal em ratos e cães, puderam ser relacionados a um efeito farmacológico exagerado do composto. Em cães com exposições muito altas, foram observados sangramentos importantes espontâneos. Os NOAELs (Níveis de efeitos adversos não observados) após exposição crônica são 12,5 mg/kg em ratos e 5 mg/kg em cães.

- Carcinogenicidade

A rivaroxabana foi testada até 60 mg/kg/dia, atingindo níveis de exposição semelhantes aos seres humanos (camundongo) ou até 3,6 vezes maiores (ratos) do que nos seres humanos. A rivaroxabana não apresentou potencial carcinogênico em ratos e camundongos.

- Toxicologia para a reprodução

A rivaroxabana foi testada em estudos de toxicidade para o desenvolvimento em níveis de exposição de até 14 vezes (rato) e de até 33 vezes (coelho) acima da exposição terapêutica em humanos. O perfil toxicológico se caracteriza principalmente por toxicidade materna causada por efeitos farmacodinâmicos exagerados. Até a dose mais alta testada, não se identificou potencial teratogênico primário (ver "Gravidez e lactação"). A radioatividade relacionada à [¹⁴C] rivaroxabana penetrou a barreira placentária em ratos. Em nenhum dos órgãos e tecidos fetais, a exposição, em termos de concentrações máximas ou AUC, excedeu a exposição sanguínea materna. A exposição média nos fetos, baseada na AUC (0 - 24), alcançou cerca de 20% da exposição no sangue materno. As glândulas mamárias tinham uma AUC aproximadamente equivalente à do sangue, o que indica secreção de radioatividade no leite (ver "Gravidez e lactação"). A rivaroxabana não mostrou efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina até 200 mg/kg (ver "Gravidez e lactação").

- Lactação

Administrou-se [¹⁴C] rivaroxabana por via oral a ratas Wistar lactantes (dias 8 a 10 do pós-parto) em dose oral única de 3 mg/kg de peso corporal



A inibição da atividade do fator Xa foi aumentada por um fator de 2,6 quando comparada a voluntários saudios; o prolongamento do TP foi similarmente aumentado por um fator de 2,1. O teste global de coagulação TP avalia a via extrínseca que compreende os fatores de coagulação VII, X, V, II e I que são sintetizados no fígado. Pacientes com insuficiência hepática moderada foram mais sensíveis à rivaroxabana, resultando em uma relação mais acentuada de Farmacocinética/Farmacodinâmica entre concentração e TP. Não há dados disponíveis para pacientes Child Pugh C (ver "Posologia e Modo de Usar" e "Contraindicações").

- Insuficiência renal

Houve um aumento na exposição à rivaroxabana inversamente correlacionada com a diminuição da função renal, como avaliado pela medida da depuração de creatinina. Em indivíduos com insuficiência renal leve (ClCr ≤ 80-50 mL/min), moderada (ClCr < 50-30 mL/min) ou grave (ClCr < 30-15 mL/min), as concentrações plasmáticas de rivaroxabana (AUC) foram 1,4, 1,5 e 1,6 vezes maiores, respectivamente, comparadas com voluntários saudios (ver "Posologia e Modo de Usar" e "Advertências e Precauções"). Aumentos correspondentes nos efeitos farmacodinâmicos foram mais pronunciados (ver "Posologia e Modo de Usar" e "Advertências e Precauções"). Em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada ou grave, a inibição total da atividade do fator Xa foi aumentada por um fator de 1,5, 1,9 e 2,0, respectivamente, quando comparada com voluntários saudios; o prolongamento do TP foi similarmente aumentado por um fator de 1,3, 2,2 e 2,4, respectivamente. Não há dados em pacientes com ClCr < 15 mL/min.

O uso não é recomendado em pacientes com depuração de creatinina < 15 mL/min. Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30-15 mL/min) (ver "Posologia e Modo de Usar" e "Advertências e Precauções"). Devido à doença de base, pacientes com insuficiência renal grave apresentam risco aumentado de sangramento e trombose.

- Administração Concomitante de Potentes Indutores da CYP3A4

Em um estudo de fase I, a coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com a rifampicina, um potente indutor da isoenzima CYP3A4 e gp-P (glicoproteína-P), levou a uma redução de aproximadamente 50% na AUC média da rivaroxabana, com reduções paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos (ver "Interações Medicamentosas"). Em um estudo fase IIa, a relação farmacocinética/farmacodinâmica de um regime de dose adaptado de rivaroxabana (30 mg duas vezes ao dia nas primeiras três semanas de tratamento, seguidos por 20 mg duas vezes ao dia) foi estudada em 19 pacientes tratados para TVP ou EP e que, concomitantemente foram medicados com um potente indutor da isoenzima CYP3A4 e gp-P (rifampicina ou fenitoína). O regime de dose adaptado nesses pacientes levou a uma exposição e farmacocinética similares, quando comparado a tratamento, seguido por 20 mg uma vez ao dia) sem a administração concomitante de um potente indutor da isoenzima CYP3A4.

➤ Dados de segurança pré-clínicos

[Handwritten signatures and initials]



➤ **Tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes:** Insuficiência renal Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal que estejam recebendo medicações que levem ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma (ver "Interações Medicamentosas").

➤ **Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvular, tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes:** Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min), os níveis plasmáticos de rivaroxabana podem elevar-se significativamente (1,6 vezes na média), o que pode levar a um aumento do risco de sangramento. Em razão da doença de base, estes pacientes têm um aumento do risco de sangramento e de trombose.

Em virtude dos dados clínicos limitados, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela nos pacientes com ClCr < 30-15 mL/min (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Não há dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 15 mL/min). Portanto, o uso de Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado nestes pacientes (ver "Posologia e Modo de Usar" e "Propriedades Farmacocinéticas"). Após o início do tratamento, os pacientes com insuficiência renal grave ou risco aumentado de sangramentos e aqueles que recebem tratamento sistêmico concomitante com antimicrobicos azólicos ou inibidores das proteases do HIV devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais de complicações hemorrágicas (ver "Interações Medicamentosas").

➤ **Risco de sangramento**
Xarelto® (rivaroxabana), como outros antitrombóticos, deve ser utilizado com cautela em pacientes com risco aumentado de sangramento, tais como:

- distúrbios hemorrágicos adquiridos ou congênitos;
- hipertensão arterial grave não controlada;
- úlceras gastrintestinais recentes;
- retinopatia vascular;
- hemorragia intracraniana ou intracerebral recente;
- anormalidades vasculares intraespinhais ou intracerebrais;
- cirurgia cerebral, espinal ou oftalmológica recente;
- bronquiectasia ou história de sangramento pulmonar.

Deve-se ter cuidado se os pacientes forem tratados concomitantemente com fármacos que interferem na hemostasia, como os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), ácido acetilsalicílico, os inibidores da agregação plaquetária, outros antitrombóticos ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) (ver "Interações Medicamentosas").

Pode-se considerar tratamento profilático adequado para pacientes com risco de doença ulcerativa gastrintestinal (ver "Interações Medicamentosas"). Qualquer queda de hemoglobina ou da pressão arterial sem explicação deve levar à investigação de um local com sangramento.



A radioatividade relacionada à [C¹⁴] rivaroxabana foi secretada no leite das ratas lactantes apenas em uma pequena extensão em relação à dose administrada: a quantidade estimada de radioatividade excretada com o leite foi de 2,12% da dose materna no prazo de 32 horas após a administração (ver "Gravidez e lactação").

- Genotoxicidade

Não se observou genotoxicidade num teste para mutação genética em bactérias (Teste de Ames), num teste in vitro para aberrações cromossômicas ou no teste in vivo do micronúcleo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto (ver "Composição"); em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, sangramento intracraniano, sangramento gastrintestinal); e ainda em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em mulheres grávidas. Dados em animais mostram que a rivaroxabana atravessa a barreira placentária. Portanto, o uso de Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado durante toda a gravidez (ver "Gravidez e lactação" e "Dados de segurança pré-clínicos").

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em mulheres lactantes. Dados em animais indicam que a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) só pode ser administrado depois que for descontinuada a amamentação (ver "Gravidez e lactação" e "Dados de segurança pré-clínicos").

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

➤ Pacientes com próteses valvulares
A segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) não foram estudadas em pacientes com próteses de válvulas cardíacas; portanto, não há dados para suportar que Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg (15 mg em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave) forneça anticoagulação adequada nesta população de pacientes.

➤ Medicação concomitante
Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado em pacientes recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicrobicos azólicos (por exemplo, cetoconazol) ou inibidores das proteases do HIV (por exemplo, ritonavir). Estes fármacos são potentes inibidores da CYP3A4 e da gp-P. Portanto, estes fármacos podem aumentar as concentrações plasmáticas da rivaroxabana até um grau clinicamente relevante (2,6 vezes em média), o que pode levar ao aumento do risco de sangramentos (ver "Interações Medicamentosas").

Entretanto, o antimicrobico azólico fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A4, tem menor efeito na exposição à rivaroxabana e pode ser coadministrado (ver "Interações Medicamentosas").

(Handwritten signatures and initials)



- Informação sobre os excipientes
Como este medicamento contém lactose, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose ou à galactose (por exemplo, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose) não devem tomar Xarelto® (rivaroxabana) (ver "Composição").
- Tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes: pacientes com embolia pulmonar hemodinamicamente instáveis ou pacientes que necessitam de trombólise ou embolectomia pulmonar
Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado como uma alternativa à heparina não fracionada em pacientes com embolia pulmonar que estejam hemodinamicamente instáveis ou que possam receber trombólise ou embolectomia pulmonar, uma vez que a segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) não foram estabelecidas nestas situações clínicas.

➤ Gravidez e lactação

- Gravidez

A segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) não foram estabelecidas em mulheres grávidas.
Em ratas e coelhas, a rivaroxabana mostrou pronunciada toxicidade materna, com alterações placentárias relacionadas ao seu modo de ação farmacológico (por exemplo, complicações hemorrágicas) levando à toxicidade reprodutiva (ver "Dados de segurança pré-clínicos"). Não se identificou potencial teratogênico primário. Devido ao risco intrínseco de sangramentos e à evidência de que a rivaroxabana atravessa a placenta, o uso de Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado na gravidez (ver "Contraindicações" e "Dados de segurança pré-clínicos").

- Lactação

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em lactantes. Em ratas, a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) só pode ser administrado depois de descontinuada a amamentação (ver "Contraindicações" e "Dados de segurança pré-clínicos").

➤ Mulheres em idade fértil/Contraceção

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado em mulheres em idade fértil somente com um método contraceptivo eficaz.

➤ Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas
Foram relatadas síncopes e tonturas, o que podem afetar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas (ver "Reações Adversas"). Pacientes que apresentarem estas reações adversas não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

➤ Interações farmacocinéticas

A rivaroxabana é eliminada principalmente pelo metabolismo hepático mediado pelo citocromo P450 (CYP3A4, CYP2J2) e por excreção renal do fármaco inalterado.



➤ Cirurgia e intervenções

Se um procedimento invasivo ou uma intervenção cirúrgica forem necessários, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser interrompido pelo menos 24 horas antes da intervenção, se possível, e com base no julgamento clínico do médico.
Se o procedimento não puder ser adiado, o aumento do risco de sangramento deve ser avaliado em relação à urgência de tal intervenção.

A administração de Xarelto® (rivaroxabana) deve ser reiniciada o mais rapidamente possível após o procedimento invasivo ou a intervenção cirúrgica, desde que a situação clínica do paciente permita e a hemostasia adequada tenha sido estabelecida (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

➤ Anestesia neuraxial (epidural/espinal)

Quando anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou uma punção espinal é realizada, os pacientes tratados com anti-trombóticos para prevenção de complicações tromboembólicas correm o risco de desenvolver hematoma epidural ou espinal que pode resultar em paralisia prolongada.

O risco destes eventos é ainda maior pelo uso de cateteres epidurais de demora ou pelo uso concomitante de medicamentos que afetem a hemostasia. O risco também pode aumentar por punção epidural ou espinal traumática ou repetida.

Pacientes devem ser frequentemente monitorados para sinais e sintomas de alteração neurológica (por exemplo, dormência ou fraqueza das pernas, disfunção intestinal ou da bexiga). Se forem observados déficits neurológicos, serão necessários diagnóstico e tratamento urgentes.

O médico deve considerar o benefício potencial em relação ao risco antes da intervenção neuraxial em pacientes anticoagulados ou que vão ser anticoagulados para tromboprofilaxia.

Não há experiência clínica com o uso de rivaroxabana 15 mg e 20 mg nestas situações. Para reduzir o risco potencial de sangramento associado ao uso concomitante de rivaroxabana e anestesia neuraxial (epidural/espinal) ou punção espinal, deve ser considerado o perfil farmacocinético de rivaroxabana. A inserção ou remoção de um cateter epidural ou punção lombar é melhor realizada quando o efeito anticoagulante de rivaroxabana é estimado ser baixo. No entanto, não é conhecido o momento exato para atingir um efeito anticoagulante considerado suficientemente baixo em cada paciente.

Para a remoção de um cateter epidural, e com base nas características farmacocinéticas gerais, deve-se esperar o tempo de pelo menos 2x a meia-vida do medicamento, ou seja, pelo menos 18 horas para pacientes jovens e 26 horas para pacientes idosos, após a última administração de Xarelto® (rivaroxabana) (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser administrado, pelo menos, 6 horas após a remoção do cateter.

Se ocorrer punção traumática, a administração de Xarelto® (rivaroxabana) deverá ser adiada por 24 horas.

➤ Prolongamento do QTc

Não foi observado efeito de prolongamento do QTc com o uso de Xarelto® (rivaroxabana) (ver "Propriedades Farmacocinéticas").



envolvendo sistemas de transportadores glicoproteína-P (gp-P) / proteína de resistência ao câncer de mama (Bcrp).

- Inibição do CYP
- A rivaroxabana não inibe o CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

➢ Indução do CYP
A rivaroxabana não induz o CYP3A4 nem qualquer outra isoforma principal de CYP.

➢ Efeitos na rivaroxabana
O uso concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) com inibidores potentes da CYP3A4 e inibidores da gp-P pode levar à redução da depuração hepática e renal e, deste modo, ao aumento significativo da exposição sistêmica.
A coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com cetoconazol, antimicótico azólico (400 mg uma vez ao dia), um potente inibidor da CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,6 vezes da AUC média da rivaroxabana no estado de equilíbrio e um aumento de 1,7 vezes da C_{max} média da rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos.

A coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com o inibidor da protease do HIV ritonavir (600 mg duas vezes ao dia), um potente inibidor da CYP3A4 e da gp-P, levou a um aumento de 2,5 vezes da AUC média da rivaroxabana e a um aumento de 1,6 vezes da C_{max} média da rivaroxabana, com elevações significativas de seus efeitos farmacodinâmicos.

Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado em pacientes que estejam recebendo tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores da protease do HIV (ver "Advertências e Precauções").
Para outros fármacos que inibam potencialmente apenas uma das vias de eliminação da rivaroxabana, seja CYP3A4 ou gp-P, é esperado que o aumento das concentrações plasmáticas de rivaroxabana seja de menor extensão.

A claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), considerada um potente inibidor da CYP3A4 e inibidor moderado da gp-P, levou ao aumento de 1,5 vezes da AUC média da rivaroxabana e de 1,4 vezes da C_{max}. Este aumento, que está próximo da magnitude da variabilidade normal da AUC e C_{max}, é considerado clinicamente irrelevante.

A eritromicina (500 mg três vezes ao dia), que inibe moderadamente a CYP3A4 e gp-P, levou a um aumento de 1,3 vezes da AUC e da C_{max} média da rivaroxabana. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e C_{max} e é considerado clinicamente irrelevante.

Em indivíduos com insuficiência renal leve, eritromicina (500 mg três vezes ao dia) levou a um aumento de 1,8 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da C_{max} quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação. Em indivíduos com insuficiência renal moderada, eritromicina levou a um aumento de 2,0 vezes da AUC média de rivaroxabana e de 1,6 vezes da C_{max} quando comparado a indivíduos com função renal normal sem comedicação (ver "Advertências e Precauções").

O fluconazol (400 mg uma vez ao dia), considerado um inibidor moderado da CYP3A4, levou a um aumento de 1,4 vezes da AUC média da rivaroxabana e 1,3 vezes da C_{max}. Este aumento está dentro da magnitude de variabilidade normal da AUC e C_{max} e é considerado como clinicamente irrelevante (ver "Advertências e Precauções").

Em função de dados clínicos limitados disponíveis com dronedarona, a coadministração deve ser evitada.
A coadministração de Xarelto® (rivaroxabana) com rifampicina, indutor potente da CYP3A4 e da gp-P, levou a uma diminuição aproximada de 50% da AUC média da rivaroxabana, com diminuições paralelas em seus efeitos farmacodinâmicos (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

O uso concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) com outros indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital ou Erva de São João) também pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de rivaroxabana. Indutores potentes da CYP3A4 devem ser coadministrados com cautela (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

➢ Interações farmacodinâmicas

Após administração combinada de enoxaparina (40 mg em dose única) com Xarelto® (rivaroxabana) (10 mg em dose única), foi observado um efeito aditivo sobre a atividade anti-fator Xa sem qualquer efeito adicional sobre os testes de coagulação (TP, TTPa). A enoxaparina não afetou a farmacocinética da rivaroxabana (ver "Advertências e Precauções").

O clopidogrel (300 mg em dose de ataque, seguida por 75 mg de dose de manutenção) não mostrou interação farmacocinética com Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg, mas foi observado um aumento relevante dos tempos de sangramento em um subgrupo de pacientes, e esse efeito não foi correlacionado à agregação plaquetária, à P-selectina ou aos níveis do receptor de GPIIb/IIIa (ver "Advertências e Precauções").

Não foi observado prolongamento clinicamente relevante do tempo de sangramento após administração concomitante de Xarelto® (rivaroxabana) (15 mg) e 500 mg de naproxeno. Todavia, pode haver indivíduos com resposta farmacodinâmica mais pronunciada (ver "Advertências e Precauções").

Ao converter pacientes de varfarina (RNI 2,0 a 3,0) para Xarelto® (rivaroxabana) (20 mg) ou de Xarelto® (rivaroxabana) (20 mg) para varfarina (RNI 2,0 a 3,0) houve um aumento do tempo de protrombina (TP)/RNI (Neoplastin®) mais que aditivamente (podem ser observados valores individuais de RNI de até 12), enquanto os efeitos sobre o TTPa, a inibição da atividade do fator Xa e o potencial de tromбина endógena foram aditivos.

Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos de Xarelto® (rivaroxabana) durante o período de conversão, a atividade anti-fator Xa, PiCT e HepTest® podem ser usados como testes, uma vez que estes testes não são afetados pela varfarina. A partir do quarto dia da interrupção da varfarina, todos os testes (incluindo TP, TTPa, inibição da atividade do fator Xa e ETP) refletiram apenas o efeito do Xarelto® (rivaroxabana) (ver "Posologia e Modo de Usar").

Se for desejado testar os efeitos farmacodinâmicos da varfarina durante o período de conversão, a avaliação da RNI pode ser utilizada na C_{min} da rivaroxabana (24 horas



após a ingestão anterior da rivaroxabana), uma vez que este teste é minimamente afetado pela rivaroxabana neste ponto de tempo.

Nenhuma interação farmacocinética foi observada entre varfarina e Xarelto® (rivaroxabana).

Tal como acontece com outros anticoagulantes, pode existir a possibilidade de pacientes apresentarem um risco aumentado de sangramento em caso de uso concomitante com ISRSs ou IRSNs devido ao seu efeito relatado sobre as plaquetas. Quando usado concomitantemente no programa clínico de rivaroxabana, foram observadas taxas numericamente mais elevadas de sangramento importante ou não importante clinicamente relevante em todos os grupos de tratamento.

➤ **Alimentos e lactíneos**

Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg e Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg devem ser administrados com alimentos (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

➤ **Interações cuja existência não foi demonstrada**

Não houve interações farmacocinéticas mútuas entre rivaroxabana e midazolam (substrato da CYP3A4), digoxina (substrato de glicoproteína-P) ou atorvastatina (substrato da CYP3A4 e gp-P).

A coadministração do inibidor da bomba de prótons omeprazol, do antagonista do receptor H₂ ranitidina, do antiácido hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio, naproxeno, clopidogrel ou enoxaparina não afetou a biodisponibilidade e a farmacocinética da rivaroxabana.

Não foram observadas interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente significativas quando Xarelto® (rivaroxabana) foi coadministrado com 500 mg de ácido acetilsalicílico.

➤ **Interações com parâmetros laboratoriais**

Os testes de parâmetros da coagulação (TP, TTPa, Hep Test®) são afetados como esperado pelo modo de ação de Xarelto® (rivaroxabana) (ver "Propriedades Farmacodinâmicas").

7. **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg e 20 mg é de 36 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 organolépticas**

Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg é um comprimido revestido redondo vermelho amarançado. Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg é um comprimido revestido redondo vermelho amarançado.

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

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

8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

➤ **Dosagem e método de administração:** Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-avaluar

- **Método de administração**

Uso oral

- **Dose usual recomendada**

A dose recomendada é de 20 mg uma vez ao dia.

- **Duração do tratamento**

A terapia deve ser continuada enquanto os fatores de risco para AVC e embolia sistêmica persistirem.

- **Método e frequência da administração**

Deve ser ingerido um comprimido de 20 mg de Xarelto® (rivaroxabana) por dia.

Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg e Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg devem ser ingeridos com alimentos (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de Xarelto® (rivaroxabana) pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como puré de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral. Após a administração do comprimido triturado de Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg ou de Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por alimento.

O comprimido de Xarelto® (rivaroxabana) triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar Xarelto® (rivaroxabana). O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a administração. Após a administração do comprimido triturado de Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg ou de Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por nutrição enteral (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

- **Doses esquecidas**

Em caso de esquecimento de uma dose, o paciente deve tomar Xarelto® (rivaroxabana) imediatamente e continuar com a tomada uma vez ao dia, conforme recomendado, no dia seguinte.

Não deve ser tomada dose em dobro para compensar uma dose esquecida dentro do mesmo dia.

- **Dose diária máxima**

A dose máxima recomendada diariamente é 20 mg.

- **Informações adicionais para populações especiais**

Pacientes com insuficiência hepática

Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C (ver "Contraindicações" e "Propriedades Farmacocinéticas").

Pacientes com insuficiência renal

[Handwritten initials]



Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (deuração de creatinina (CICr): $\leq 80-50$ mL/min) (ver "Propriedades Farmacocinéticas"). Para pacientes com insuficiência renal moderada (deuração de creatinina (CICr): $< 50-30$ mL/min) ou grave (deuração de creatinina (CICr): $< 30-15$ mL/min) a dose recomendada é de 15 mg uma vez ao dia (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência renal grave (CICr: $< 30-15$ mL/min) indicam que as concentrações plasmáticas da rivaroxabana são significativamente aumentadas, portanto, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com precaução nestes pacientes (ver "Advertências e Precauções" e "Propriedades Farmacocinéticas").

O uso de Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado em pacientes com CICr < 15 mL/min (ver "Advertências e Precauções" e "Propriedades Farmacocinéticas").

Convertendo de antagonistas de vitamina K (AVK) para Xarelto® (rivaroxabana)

O tratamento com AVK deve ser interrompido e iniciada a terapia com Xarelto® (rivaroxabana) assim que o valor de RNI for $\leq 3,0$.

Em pacientes convertidos de AVKs para Xarelto® (rivaroxabana), os valores de RNI serão falsamente elevados após a ingestão de Xarelto® (rivaroxabana). O RNI não é válido para medir a atividade anticoagulante de Xarelto® (rivaroxabana), e desta forma não deve ser usado para este fim (ver "Interações Medicamentosas").

Convertendo de Xarelto® (rivaroxabana) para antagonistas de vitamina K (AVK)

Existe um potencial para anticoagulação inadequada durante a transição de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK. A anticoagulação adequada contínua deve ser assegurada durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo. Deve ser observado que Xarelto® (rivaroxabana) pode contribuir para um valor elevado de RNI.

Em pacientes convertidos de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK, o AVK deve ser administrado concomitantemente até que o valor de RNI seja $\geq 2,0$. Para os dois primeiros dias do período de conversão, a dose padrão de AVK deve ser utilizada seguida pela dose de AVK ajustada de acordo com os testes de RNI. Enquanto os pacientes receberem ambos, Xarelto® (rivaroxabana) e AVK, a medida de RNI não deve ser realizada antes de 24 horas (após a dose anterior, mas antes da próxima dose de Xarelto® (rivaroxabana)). Com a descontinuação de Xarelto® (rivaroxabana), o teste de RNI pode ser feito de forma confiável 24 horas após a última dose (ver "Interações Medicamentosas").

Convertendo de anticoagulantes parenterais para Xarelto® (rivaroxabana)

Para pacientes que estejam atualmente recebendo um anticoagulante parenteral, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser iniciado 0 a 2 horas antes do horário previsto para próxima administração do medicamento parenteral (por exemplo, heparina de baixo peso molecular) ou no momento da descontinuação da administração parenteral contínua do medicamento (por exemplo, heparina não fracionada intravenosa).

Convertendo de Xarelto® (rivaroxabana) para anticoagulantes parenterais

Descontinue o uso de Xarelto® (rivaroxabana) e administre a primeira dose do anticoagulante parenteral no momento em que a próxima dose de Xarelto® (rivaroxabana) seria administrada.

Crianças e adolescentes (do nascimento aos 18 anos)

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose com base na idade do paciente (ver "Propriedades Farmacocinéticas").



Gênero

Não é necessário ajuste de dose com base no gênero do paciente (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Peso corporal

Não é necessário ajuste de dose com base no peso corporal do paciente (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Diferenças étnicas

Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

> Dosagem e método de administração no tratamento e prevenção de TVP e EP recorrentes

- Método de administração

Uso oral

- Dose usual recomendada

A dose recomendada para o tratamento inicial de TVP e EP agudos é de 15 mg de Xarelto® (rivaroxabana) duas vezes ao dia para as três primeiras semanas, seguido por 20 mg de Xarelto® (rivaroxabana) uma vez ao dia para a continuação do tratamento e para a prevenção da TVP e de EP recorrentes.

- Duração do tratamento

Para TVP, a duração do tratamento deve ser individualizada após cuidadosa avaliação do benefício do tratamento contra o risco de sangramento (ver "Advertências e Precauções"). A terapia de curta duração (3 meses) deve ser baseada em fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia recente, trauma, imobilização) e durações mais longas devem ser baseadas em fatores de risco permanentes ou TVP idiopática. A experiência com Xarelto® (rivaroxabana) nesta indicação por mais de 12 meses é limitada.

Para EP, a duração do tratamento deve ser individualizada após cuidadosa avaliação do benefício do tratamento contra o risco de sangramento (ver "Advertências e Precauções"). A terapia de curta duração (pelo menos 3 meses) deve ser baseada em fatores de risco transitórios (por exemplo, cirurgia recente, trauma, imobilização) e durações mais longas devem ser baseadas em fatores de risco permanentes ou EP idiopática.

- Método e frequência da administração

Durante as primeiras 3 semanas de tratamento agudo, Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg deve ser tomado 2 vezes ao dia.

Após as primeiras 3 semanas, o tratamento com Xarelto® (rivaroxabana) deve ser continuado com 20 mg uma vez ao dia.

Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg e Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg devem ser tomados junto com alimentos (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, o comprimido de Xarelto® (rivaroxabana) pode ser triturado e misturado com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização, e administrado por via oral. Após a administração do comprimido triturado de Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg ou de Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por alimento.

[Handwritten signatures and initials]



O comprimido de Xarelto® (rivaroxabana) triturado pode ser administrado por sonda gástrica. Deve-se confirmar o posicionamento da sonda gástrica antes de administrar Xarelto® (rivaroxabana). O comprimido triturado deve ser administrado em uma pequena quantidade de água através de uma sonda gástrica, que deve ser lavada com água após a administração. Após a administração do comprimido triturado de Xarelto® (rivaroxabana) 15 mg ou de Xarelto® (rivaroxabana) 20 mg, a dose deve ser imediatamente seguida por nutrição enteral (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

- Doses esquecidas

É essencial aderir ao esquema de dose recomendado.
Se for esquecida uma dose durante a fase de tratamento com 15 mg duas vezes ao dia (dia 1 - 21), o paciente deve tomar Xarelto® (rivaroxabana) imediatamente para garantir a ingestão de 30 mg por dia do medicamento. Nesse caso, dois comprimidos de 15 mg podem ser tomados de uma só vez. O paciente deve continuar tomando a dose regular de 15 mg duas vezes ao dia no dia seguinte, conforme recomendado.
Se for esquecida uma dose durante a fase de tratamento com uma ingestão ao dia (dia 22 em diante), o paciente deve tomar Xarelto® (rivaroxabana) imediatamente e continuar no dia seguinte com uma ingestão ao dia, conforme recomendado. A dose não deve ser dobrada no mesmo dia para compensar uma dose perdida.

- Dose diária máxima

A dose diária máxima recomendada é de 30 mg durante as três semanas iniciais do tratamento. Na fase de continuação do tratamento a dose diária máxima recomendada é de 20 mg.

	Esquema de dose	Dose máxima diária
Dia 1 - 21	15 mg duas vezes ao dia	30 mg
Dia 22 em diante	20 mg uma vez ao dia	20 mg

- Informações adicionais para populações especiais

Pacientes com insuficiência hepática

Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, incluindo pacientes cirróticos com Child Pugh B e C (ver "Contraindicações" e "Propriedades Farmacocinéticas").

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (deuração de creatinina (ClCr): ≤ 80-50 mL/min) (ver "Propriedades Farmacocinéticas").
O tratamento para pacientes com insuficiência renal moderada (deuração de creatinina (ClCr): < 50-30 mL/min) ou grave (deuração de creatinina (ClCr): < 30-15 mL/min) deve ser 15 mg duas vezes ao dia durante as três primeiras semanas. Após esse período, é recomendada uma dose de 15 mg uma vez ao dia, baseado no modelo de Farmacocinética (ver "Advertências e Precauções" e "Propriedades Farmacocinéticas").
Dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 30-15 mL/min) indicam que as concentrações plasmáticas de rivaroxabana aumentam significativamente, portanto, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela nestes pacientes (ver "Advertências e Precauções" e "Propriedades Farmacocinéticas").

(Handwritten initials)

011062
(Handwritten mark)

O uso de Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado para pacientes com ClCr < 15 mL/min (ver "Advertências e Precauções" e "Propriedades Farmacocinéticas").
Convertendo de antagonistas de vitamina K (AVK) para Xarelto® (rivaroxabana)
O tratamento com AVK deve ser interrompido e iniciado com Xarelto® (rivaroxabana) assim que os valores de RNI forem ≤ 2,5.

Em pacientes convertidos de AVKs para Xarelto® (rivaroxabana), os valores de RNI serão falsamente elevados após a administração de Xarelto® (rivaroxabana). A medida de RNI não é válida para medir a atividade anticoagulante de Xarelto® (rivaroxabana), e desta forma não deve ser usada para este fim (ver "Interações Medicamentosas").

Convertendo de Xarelto® (rivaroxabana) para antagonistas de vitamina K (AVK)

Existe um potencial para anticoagulação inadequada durante a transição de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK. A anticoagulação adequada contínua deve ser assegurada durante qualquer transição para um anticoagulante alternativo. Deve ser observado que Xarelto® (rivaroxabana) pode contribuir para um valor elevado de RNI.

Em pacientes convertidos de Xarelto® (rivaroxabana) para AVK, o AVK deve ser administrado concomitantemente até que o valor de RNI seja ≥ 2,0. Para os dois primeiros dias do período de conversão, a dose padrão de AVK deve ser utilizada seguida pela dose de AVK ajustada de acordo com os testes de RNI. Enquanto os pacientes receberem ambos, Xarelto® (rivaroxabana) e AVK, a medida de RNI não deve ser realizada antes de 24 horas (após a dose anterior, mas antes da próxima dose de Xarelto® (rivaroxabana)). Com a descontinuação de Xarelto® (rivaroxabana), o teste de RNI pode ser feito de forma confiável 24 horas após a última dose (ver "Interações Medicamentosas").

Convertendo de anticoagulantes parenterais para Xarelto® (rivaroxabana)

Para pacientes recebendo atualmente um anticoagulante parenteral, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser iniciado 0 a 2 horas antes do horário previsto para próxima administração do medicamento parenteral (por exemplo, heparina de baixo peso molecular) ou no momento da descontinuação da administração parenteral contínua do medicamento (por exemplo, heparina não fracionada intravenosa).

Convertendo de Xarelto® (rivaroxabana) para anticoagulantes parenterais

Descontinue o uso de Xarelto® (rivaroxabana) e administre a primeira dose do anticoagulante parenteral no momento em que a próxima dose de Xarelto® (rivaroxabana) seria administrada.

Crianças e adolescentes (do nascimento aos 18 anos)

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose com base na idade do paciente (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Gênero

Não é necessário ajuste de dose com base no gênero do paciente (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Peso corporal

Não é necessário ajuste de dose com base no peso corporal do paciente (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

Diferenças étnicas

Não é necessário ajuste de dose com base em diferenças étnicas (ver "Propriedades Farmacocinéticas").

(Handwritten initials)



9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ Resumo do perfil de segurança
A segurança de rivaroxabana foi avaliada em 12 (doze) estudos de fase III que incluíram 34.859 pacientes expostos à rivaroxabana, conforme listado na tabela a seguir:

Número de pacientes estudados, dose diária total e duração máxima do tratamento nos estudos de fase III de Xarelto® (rivaroxabana), conforme descrito abaixo:

Indicação	Número de pacientes*	Dose diária total	Duração máxima do tratamento
Prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril	6.097	10 mg	39 dias
Prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes enfermos hospitalizados	3.997	10 mg	39 dias
Tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e EP recorrentes	6.790	Dia 1 - 21: 30 mg Dia 22 em diante: 20 mg Após pelo menos 6 meses: 10 mg ou 20 mg	21 meses
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-vaivular	7.750	20 mg	41 meses
Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos após síndrome coronariana aguda (SCA)	10.225	5 mg ou 10 mg respectivamente, co-administrado com AAS ou AAS mais clopidogrel ou ticlopidina.	31 meses

* Pacientes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabana.

No total, cerca de 65% dos pacientes expostos a pelo menos uma dose de rivaroxabana apresentaram reações adversas emergentes do tratamento. Cerca de 21% dos pacientes apresentaram reações adversas consideradas relacionadas ao tratamento conforme avaliado pelos investigadores.

Taxas de eventos de sangramento e anemia em pacientes expostos a Xarelto® (rivaroxabana) nos estudos de fase III concluídos:

Indicação	Qualquer sangramento	Anemia
Prevenção de	6,8 % dos pacientes	5,9 % dos pacientes



tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril			
Prevenção de tromboembolismo venoso em pacientes enfermos hospitalizados	12,6 % dos pacientes	2,1 % dos pacientes	
Tratamento de TVP e EP e prevenção de TVP e EP recorrentes	23 % dos pacientes	1,6 % dos pacientes	
Prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-vaivular	28 por 100 pacientes/ano	2,5 por 100 pacientes/ano	
Prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes adultos após síndrome coronariana aguda (SCA)	22 por 100 pacientes/ano	1,4 por 100 pacientes/ano	

Em razão do modo de ação farmacológica, Xarelto® (rivaroxabana) pode ser associado a um risco aumentado de sangramento oculto ou manifesto em qualquer tecido e órgão, o que pode resultar em anemia pós-hemorrágica. O risco de sangramentos pode ser aumentado em certos grupos de pacientes, por exemplo, naqueles com hipertensão arterial grave não-controlada e/ou com medicação concomitante que afete a hemostasia (ver "Advertências e Precauções"). O sangramento menstrual pode ser intensificado e/ou prolongado. Os sinais, sintomas e gravidade (incluindo desfecho fatal) não variam de acordo com a localização e o grau ou extensão do sangramento e/ou anemia (ver "Superdose"). Complicações hemorrágicas podem se apresentar como fraqueza, palidez, tontura, cefaleia ou edema inexplicável, dispneia e choque inexplicável. Em alguns casos, como consequência da anemia, foram observados sintomas de isquemia cardíaca, tais como dor no peito ou angina pectoris. Foram relatadas para Xarelto® (rivaroxabana) complicações conhecidas secundárias ao sangramento grave, como síndrome compartimental e insuficiência renal devido à hipoperfusão. Portanto, deve-se considerar a possibilidade de hemorragia ao avaliar a condição de qualquer paciente anticoagulado.

➤ Lista tabulada das reações adversas
As frequências das reações adversas ao medicamento relatadas com Xarelto® (rivaroxabana) estão resumidas na tabela abaixo. As reações adversas estão

011063
cg

(Handwritten signatures and marks)



apresentadas em ordem decrescente de gravidade dentro de cada grupo de frequência. As frequências estão definidas como:

Muito comum ($\geq 1/10$)
 Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
 Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
 Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Tabela 1: Todas as reações adversas ao medicamento emergentes do tratamento relatadas em pacientes nos estudos de fase III (RECORD 1-4 agrupados, ROCKET, J-ROCKET, MAGELLAN, ATLAS e EINSTEIN (TVP/EP/Extension))

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	Comum	Incomum	Rara
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia (incluindo os respectivos parâmetros laboratoriais)	Trombocitose (incluindo aumento na contagem de plaquetas) ^A	
Distúrbios cardíacos	Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival)	Taquicardia	
Distúrbios oculares			
Distúrbios gastrointestinais	Sangramento gengival Hemorragia do trato gastrointestinal (incluindo hemorragia retal) Dores abdominais e gastrointestinais Dispepsia Náusea Constipação ^A Diarreia Vômito ^A	Boca seca	
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Febre ^A Edema periférico Diminuição geral da força e energia (incluindo fadiga e astenia)	Indisposição (incluindo mal-estar)	Edema localizado ^A
Distúrbios hepatobiliares		Insuficiência	Ictericia

[Handwritten signatures]



Distúrbios do sistema imunológico	Distúrbios do sistema	hepática
Traumas, intoxicação e complicações pós-procedimento	Hemorragia pós-procedimento (incluindo anemia pós-operatória e hemorragia da incisão) Contusão	Reação alérgica Dermatite alérgica Secreção da incisão ^A
Investigações	Aumento das transaminases	Aumento da bilirrubina Aumento da fosfatase alcalina no sangue ^A Aumento de DHL ^A Aumento da lipase ^A Aumento da amilase ^A Aumento de GGT ^A
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos	Dor nas extremidades ^A	Hemartrose
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura Cefaleia	Hemorragia cerebral e intracranial Síncope
Distúrbios renais e urinários	Hemorragia do trato urogenital (incluindo hematuria e hemorragia ^B) Disfunção renal (incluindo aumento da creatinina, sangue, uréia sanguínea) ^A	
Distúrbios do trato	Epistaxe	

011064
eg



respiratório	Hemoptise	Urticária
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	Prurido (incluindo casos incomuns de prurido generalizado) Rash Equimose Hemorragia cutânea e subcutânea	
Distúrbios vasculares	Hipotensão Hemátoma	

^a observado após cirurgia ortopédica de grande porte dos membros inferiores
^b observado no tratamento de TEV como muito comum em mulheres < 55 anos
^c observado como incomum na terapia de prevenção na SCA (após intervenção percutânea)

Observações pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas no período de pós-comercialização em associação temporal com o uso de Xarelto® (rivaroxabana). A frequência dessas reações adversas relacionadas na experiência de pós-comercialização não pode ser estimada.

Distúrbios do sistema imunológico: angioedema e edema alérgico (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)).

Distúrbios hepatobiliares: colestase, hepatite (incluindo lesão hepatocelular) (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)).

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: trombocitopenia (nos dados agrupados dos estudos Fase III, estes eventos foram incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)).

"Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração e nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

Casos raros de superdose de até 600 mg foram relatados sem complicações hemorrágicas ou outras reações adversas. Devido à absorção limitada, é esperado um efeito máximo sem aumento na exposição plasmática média em doses supratrapêuticas de 50 mg ou mais. Não está disponível um antídoto específico para antagonizar os efeitos farmacodinâmicos

da rivaroxabana. Pode-se considerar o uso de carvão ativado para reduzir a absorção no caso de superdosagem de Xarelto® (rivaroxabana). Devido à alta ligação da rivaroxabana às proteínas plasmáticas, não se espera que esta seja dializável.

➤ Condução no sangramento

Caso ocorra uma complicação hemorrágica no paciente que estiver recebendo rivaroxabana, a próxima administração deve ser adiada ou o tratamento deve ser descontinuado, conforme apropriado. A rivaroxabana tem meia-vida de aproximadamente 5 a 13 horas. A condução deve ser individualizada de acordo com a gravidade e a localização da hemorragia. Tratamento sintomático apropriado pode ser utilizado, se necessário, como compressão mecânica (por exemplo, na epistaxe grave), hemostase cirúrgica com procedimentos de controle de sangramento, reposição de líquidos e suporte hemodinâmico, transfusão de hemoderivados (células vermelhas embaladas ou plasma fresco congelado, dependendo da anemia ou coagulopatia associada) ou plaquetas.

Se o sangramento não puder ser controlado pelas medidas mencionadas acima, deve-se considerar a administração de um agente reverso procoagulante específico, como:

- concentrado de complexo protrombínico (CCP);
- fator VIIa recombinante (r-FVIIa);
- No entanto, atualmente a experiência clínica com o uso destes produtos em pacientes recebendo Xarelto® (rivaroxabana) é muito limitada (ver "Propriedades Farmacodinâmicas").

Não se espera que o sulfato de protamina e a vitamina K afetem a atividade anticoagulante da rivaroxabana.

Existe experiência limitada com ácido tranexâmico, e não há experiência com ácido aminocaproico e aprotinina em indivíduos que estejam recebendo Xarelto® (rivaroxabana). Também não há racional científico para o benefício, nem experiência com a desmopressina hemostática sistêmica em pacientes recebendo Xarelto® (rivaroxabana).

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

DIZIRES LEGAIS

MS – 1.7056.0048

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
 CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer AG
 Leverkusen – Alemanha

Importado 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
www.bayerhealthcare.com.br

011065
 69

[Handwritten signatures and marks]



SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica



VE0317-CCDS8p



Para 15 mg e 20 mg - Bula Profissional
Histórico de alteração para a bula

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	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Verões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas	
10/05/2013	0368985/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	10/05/2013	0368985/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	10/05/2013	Não aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg	
17/05/2013	0393535/13-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/05/2012	0462981/12-7	Inclusão de Inspecção Nacional no País	09/05/2013	"Indicações", "Resultados de Eficácia", "Posologia e Modo de Usar", "Advertências e precauções"	VP/VPS	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg	
17/09/2013	0786078/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/09/2013	0786078/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/09/2013	Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg	
11/07/2014	0551250/14-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/07/2014	0551250/14-6	Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	11/07/2014	"Advertências e Precauções", "Interações Medicamentosas", "Superdosa"	VP/VPS	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg	
26/08/2014	0705458/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/08/2014	0705458/14-1	Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/08/2014	Não aplicável	VP	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg	

011068

89

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

011067
cg



22/12/2014	1146547/14-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2014	1146547/14-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2014	"Advertências e Precauções" e "Reações Adversas"	VPI/VPS	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg
15/10/2015	0813408/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2015	0813408/15-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2015	"Composição"	VPI/VPS	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg
04/02/2016	1244924/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2016	1244924/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2016	"Advertências e Precauções"	VFS	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg
27/10/2017	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/10/2017	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/10/2017	"Advertências e Precauções", "Interações Medicamentosas", "Reações Adversas" e "Dizeres Legais"	VPI/VPS	Comprimidos revestidos 15 mg e 20 mg

[Handwritten signatures and initials]

Natulab

708

011068

cg

Venho informá-lo que os referidos produtos:

- **Óleo Mineral** (Laxenol)
- **Sais para reidratação** (Hidraplex)

São **Produtos** enquadrados na RDC 199/2006, que dispõe sobre a lista simplificada de medicamentos sujeitos a notificação simplificada.

Assim, tal legislação não exige que os produtos enquadrados nesta categoria sejam submetidos aos testes de Equivalência e Bioequivalência Farmacêutica.

NATULAB LABORATÓRIO SA
CNPJ: 02.456.955/0001-83

Headquarter: Rua Gomes de Carvalho, 1195 – 5º a.- Vila Olímpia, São Paulo/SP, CEP 04547.004/Tel.: 11-4280-3600

Unidade Fabril: Rua H, nº 2, Galpão III- Urbis II – Santo Antonio de Jesus/BA, CEP 44574.150/Tel.:75-3311-5555

709



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

BUTALAB

Natulab Laboratório SA.

Xarope

sulfato de salbutamol
2 mg/5 mL

BUTALAB

sulfato de salbutamol

FORMA FARMACÊUTICA

Xarope

APRESENTAÇÃO

Linha Hospitalar: Butalab xarope contém 2 mg de salbutamol em cada 5 mL.
Caixa contendo 50 frascos plásticos âmbar com 100 mL, acompanhados de copo-medida.
Caixa contendo 50 frascos plásticos âmbar com 120 mL, acompanhados de copo-medida.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de Butalab xarope contém:

salbutamol 0,4 mg (equivalente a 0,48 mg de sulfato de salbutamol)
veículo* q.s.p. 1 mL

* ciclamato de sódio cristalizado, sulfato de salbutamol, sacarina sódica, propilparabeno metilparabeno, propilenoglicol, corante vermelho ponceaux (c.a.s), aroma framboesa, hidroxietilcelulose, ácido cítrico, álcool etílico, hidróxido de sódio e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Butalab xarope é um agonista beta2-adrenérgico seletivo indicado para o tratamento ou prevenção do broncoespasmo. Ele fornece ação broncodilatadora de curta duração na obstrução reversível das vias aéreas devido à asma, bronquite crônica e enfisema.

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

[Handwritten signatures and initials]

011068
9

Natulab
Laboratório Farmacológico

Os broncodilatadores não devem ser o único nem o principal tratamento em pacientes com asma grave ou instável. Nos pacientes com asma grave que não respondem a **Butalab**, o tratamento com corticosteróides inalatórios é recomendado para alcançar e manter o controle. Não responder ao tratamento com **Butalab** pode sinalizar a necessidade de consultar um médico urgente ou tratamento.

Butalab xarope é indicado para o alívio do broncoespasmo na asma brônquica de qualquer tipo, bronquite crônica e enfisema.

Butalab xarope é a terapia oral adequada para as crianças, ou os adultos que preferem medicamentos líquidos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo de Wolfe *et al.* que envolveu 20 adultos com asma em regime de uso crônico de teofilina e agonistas adrenérgicos inalatórios avaliou os efeitos do uso agudo de 4 mg de salbutamol oral, 20 mg de metaproterenol e 5 mg de terbutalina, evidenciando-se valores similares de broncodilação máxima entre os fármacos estudados. O efeito máximo do salbutamol sobre o VEF1 ocorreu em 3 horas. Os dados de FEMM e CVF exibiram tendências semelhantes de todos os fármacos. A duração da broncodilação foi no mínimo de 8 horas com salbutamol e terbutalina em comparação com metaproterenol.¹

Rachelefsky *et al.* avaliaram a eficácia do salbutamol em 20 crianças com asma em estudo de duas fases: monocega, que comparou múltiplas doses de placebo a 3 tratamentos semanais separados com 2, 4 e 6 mg de salbutamol (comprimidos ou xarope) 4 vezes ao dia; e dupla-cega cruzada, que comparou 4 mg de salbutamol comprimidos a xarope e placebo. Na Fase I, as doses de 4 e 6 mg de salbutamol mostraram maior eficácia. Na Fase II, a dose de 4 mg de salbutamol foi superior ao placebo. O pico de eficácia da dose de 4 mg de xarope ocorreu em 4 horas, com duração de 6 horas, enquanto o do comprimido ocorreu em 2 horas e se mostrou mínimo após 5 horas.²

Em estudo retrospectivo, Phupong *et al.* avaliaram o uso de salbutamol oral em 132 casos de gestação sob ameaça de parto prematuro idiopático. Em 81% dos casos, a

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Natulab
Laboratório Farmacológico

gestação foi prolongada por mais de 24 horas; em 59,8%, por mais de 2 dias; em 32,6%, por mais de 1 semana; e em 8,3%, por mais de 4 semanas.³

1. Wolfe JD *et al.* Comparison of the acute cardiopulmonary effects of oral albuterol, metaproterenol, and terbutaline in asthmatics. *JAMA* 1985; 253 (14):2068-72.

2. Rachelefsky GS *et al.* Oral albuterol in the treatment of childhood asthma. *Pediatrics* 1982; 69 (4):397-403.

3. Phupong *et al.* Oral salbutamol for treatment of preterm labor. *J Med Assoc Thai* 2004; 87 (9):1012-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O salbutamol é um agonista seletivo dos receptores beta2-adrenérgicos. Em doses terapêuticas, atua nos receptores beta2-adrenérgicos da musculatura brônquica e tem pouca ou quase nenhuma ação sobre os receptores beta1-adrenérgicos do músculo cardíaco.

O tempo estimado de início de ação do salbutamol xarope é de 30 minutos.

Propriedades farmacocinéticas

O salbutamol administrado por via intravenosa tem meia-vida de 4 a 6 horas e é parcialmente depurado pelos rins e parcialmente metabolizado, transformando-se no composto inativo 4'-O-sulfato (sulfato fenólico), excretado principalmente através da urina. As fezes representam uma via menor de excreção. A maior parte da dose de salbutamol administrada por via intravenosa é excretada em 72 horas. O salbutamol está ligado às proteínas plasmáticas na proporção de 10%. Após a administração oral, é absorvido pelo trato gastrointestinal e sofre metabolismo de primeira passagem originando o sulfato fenólico. Tanto a droga inalterada quanto o conjugado são excretados principalmente na urina. A biodisponibilidade da administração oral é de cerca de 50%.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de **Butalab** xarope é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade a qualquer componente de sua fórmula.

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

011070
cg

(70)

sl

sl

sl

sl

Natulab
Laboratório Farmacêutico

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento da asma deve seguir um programa adequado, e a resposta do paciente deve ser monitorada clinicamente e por meio de exames da função pulmonar. O aumento do uso de agonistas de receptores beta₂-adrenérgicos de curta ação para alívio dos sintomas indica deterioração do controle da asma. Nessas condições, deve-se reavaliar o esquema terapêutico dos pacientes e considerar a terapia concomitante com corticosteroides. A deterioração repentina e progressiva do controle da asma é potencialmente uma ameaça à vida, devendo-se por isso considerar o início ou o aumento da corticoterapia. Para os pacientes de risco, deve-se instituir o monitoramento diário do pico de fluxo expiratório (PFE).

Como podem ocorrer eventos adversos associados a altas dosagens de salbutamol, deve-se alertar os pacientes para não aumentar a dose nem a frequência de administração de **Butalab** xarope, mesmo que o alívio usual não ocorra ou a duração de ação diminua. Nesse caso, o paciente deve procurar orientação médica.

O salbutamol deve ser administrado cuidadosamente a pacientes que sofrem de tireotoxicose.

A terapia com agonistas beta₂-adrenérgicos pode resultar em hipocalcemia potencialmente grave, sobretudo após administração parenteral ou por nebulização. Recomenda-se cuidado especial na asma aguda grave, uma vez que esse efeito pode potencializar-se pelo tratamento concomitante com xantinas, corticosteroides e diuréticos, assim como pela hipóxia. Em tais situações recomenda-se monitorar os níveis séricos de potássio.

Do mesmo modo que outros agonistas beta₂-adrenérgicos, **Butalab** xarope pode induzir alterações metabólicas reversíveis, como aumento dos níveis de glicose sanguínea. O paciente diabético pode ser incapaz de compensar essa condição, havendo relatos sobre o desenvolvimento de cetoacidose. A administração concomitante de corticosteroides pode aumentar esse efeito.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Crianças: o medicamento é muito bem tolerado por crianças. (Ver Posologia)
Idosos: ver Posologia.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Nenhum efeito sobre essas atividades foi reportado.

Fertilidade

Não há informações sobre os efeitos de **Butalab** xarope sobre a fertilidade humana. Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em animais.

Gravidez e lactação

A administração de drogas durante a gravidez somente deve ser efetuada se o benefício esperado para a mãe for maior do que qualquer risco para o feto.

Foram raros os relatos de anomalias congênitas, que incluíram fenda palatina e defeitos nos membros, em filhos de pacientes tratadas com salbutamol. Nos casos reportados, algumas das mães tomaram múltiplas medicações durante a gravidez. Devido à inconsistência do padrão de defeitos e porque a taxa observada de anormalidade congênita foi de 2% a 3%, não se pôde estabelecer relação causal com o uso de salbutamol.

Como o salbutamol é provavelmente secretado no leite materno, não se recomenda seu uso em lactantes, a menos que os benefícios esperados superem qualquer risco potencial. Não se conhece nenhum efeito danoso que o salbutamol, uma vez secretado no leite materno, possa trazer ao neonato.

Categoria C de risco na gravidez

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

Este produto contém salbutamol, que está incluído na lista de substâncias proibidas da Agência Mundial Antidoping.

Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento contém ÁLCOOL no teor de 0,5%.

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

011071

cg

AM

SP

SP

SP

SP

Natulab
Laboratório Farmacêutico

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O salbutamol e as drogas beta-bloqueadoras não seletivas, como o propranolol, não devem ser prescritos para uso concomitante.
O salbutamol não é contraindicado para pacientes sob tratamento com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

O produto deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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

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

Aspectos físicos / Características organolépticas

Butalab xarope é um líquido límpido, de cor vermelha e odor de framboesa.

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 salbutamol tem duração de ação de 4 a 6 horas para a maioria dos pacientes.

Modo de uso

Uso exclusivamente oral.

Posologia

Butalab xarope tem uma duração de ação de 4 a 6 horas na maioria dos pacientes.

Natulab
Laboratório Farmacêutico

O aumento do uso de β_2 -agonistas pode ser um sinal de agravamento da asma. Sob estas condições, uma reavaliação do plano de terapia do paciente pode ser necessária e corticoterapia concomitante deve ser considerada.

Como pode haver efeitos adversos associados com a dosagem excessiva, a dose ou frequência de administração só deve ser aumentada por indicação médica.

Para alívio do broncoespasmo

Adultos:

A dose usualmente eficaz é de 4 mg de salbutamol (10 mL de xarope) 3 ou 4 vezes ao dia.

Caso não se obtenha a broncodilação adequada, cada dose pode ser gradualmente aumentada para até 8 mg (20 mL de xarope). Contudo, observou-se que alguns pacientes obtêm alívio adequado com 2 mg (5 mL de xarope) 3 ou 4 vezes ao dia.

Para os pacientes muito sensíveis a estimulantes β -adrenérgicos, recomenda-se iniciar o tratamento com 2 mg (5 mL de xarope) 3 ou 4 vezes ao dia.

Crianças:

Crianças de 2 a 6 anos: 2,5 a 5 mL de xarope (1 a 2 mg de salbutamol) 3 a 4 vezes ao dia.

Crianças de 6 a 12 anos: 5 mL de xarope (2 mg de salbutamol) 3 a 4 vezes ao dia.

Crianças acima de 12 anos: 5 a 10 mL de xarope (2 a 4 mg de salbutamol) 3 a 4 vezes ao dia.

Pacientes idosos:

Recomenda-se iniciar o tratamento com 5 mL de xarope (2 mg de salbutamol) 3 ou 4 vezes ao dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns e comuns foram geralmente determinadas a partir de dados de estudos clínicos. Reações raras e muito raras foram geralmente determinadas a partir de dados espontâneos

Reação muito comum (>1/10): tremor.

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

011072
cg

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): dor de cabeça, taquicardia, palpitações, câmbrias musculares.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): hipocalcemia (a terapia com agonistas beta2-adrenérgicos pode resultar em hipocalcemia potencialmente grave); vasodilatação periférica; arritmia cardíaca, que inclui fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extrassístole.

Reações muito raras (< 1/10.000): reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, urticária, broncoespasmo, hipotensão e desmaio; hiperatividade; sensação de tensão muscular.

Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em

Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em

www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sinais e sintomas mais comuns de superdosagem de **Butalab** xarope são resultados de eventos transitórios farmacologicamente associados aos beta-agonistas (ver Advertências e Precauções e Reações Adversas).

Podem ocorrer hipocalcemia na superdosagem de **Butalab** xarope e, nesse caso, os níveis séricos de potássio devem ser monitorados.

A acidose láctica tem sido relatada na associação com doses terapêuticas elevadas, como nas overdoses de terapia com beta-agonista de curta duração. Portanto, o monitoramento da elevação do lactato sérico e consequente acidose metabólica (especialmente se houver persistência ou agravamento de taquipnéia, apesar da resolução de outros sinais de broncoespasmo, como sibilos) pode ser indicado no cenário de overdose.

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Náuseas, vômitos e hiperglicemia foram relatados predominantemente em crianças e quando a superdosagem de **Butalab** se deu por via oral.

Tratamento

O tratamento deve ser direcionado de acordo com estado clínico do paciente ou conforme indicado pelo centro nacional de intoxicação, quando disponível.

Se ocorrer superdosagem, devem ser considerados a descontinuação do tratamento e a substituição de terapia sintomática apropriada, incluindo-se o uso de agentes betabloqueadores cardioseletivos nos pacientes que apresentam sintomas cardíacos (taquicardia, palpitações).

As drogas betabloqueadoras devem ser usadas com cuidado nos pacientes com histórico de broncoespasmo.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0019

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CRF/BA nº3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia – CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/02/2015.

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



011073
cg

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/modificação 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 bula21	Verões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/02/2015	0162234/15-0	10457 - SIMILAR - Inclusão final de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2015	0162234/15-0	10457 - SIMILAR - Inclusão final de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2015	1ª submissão no formulário eletrônico	Bulas para o Paciente (VPS)	Butulab sulfato de salbutamol Xarope
05/01/2016	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/01/2016	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/01/2016	Apresentação	Bulas para o Paciente (VPS)	Butulab sulfato de salbutamol Xarope

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

720

Natulab

Natulab

LUFBEM

Simeticona 75 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Limha Hospitalar: Caixa com 200 frascos de 10 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 25 gotas de LUFBEM (equivalente a 1 mL) contém 75 mg de simeticona.

Excipientes: ácido cítrico anidro, ciclamato de sódio, óleo de rícino hidrogenado etoxilado (kolliphor RH 40), aroma de morango, sacarina sódica, metilparabeno, corante vermelho n° 40, propileno glicol, carmelose sódica /celulose microcristalina , goma xantana e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LUFBEM está indicado para o alívio dos sintomas relacionados ao excesso de gases no aparelho digestivo, que geram flatulência, desconforto abdominal, aumento de volume abdominal, dor ou cólicas no abdômen. Preparo do paciente a ser submetido a endoscopia digestiva e/ou colonoscopia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Três ensaios controlados randomizados metodologicamente adequados avaliaram a eficácia da simeticona no tratamento de sintomas relacionados ao acúmulo de gases no trato gastrointestinal, distúrbios gastrointestinais funcionais, cólica infantil e no preparo de pacientes para a realização de exames de imagem de órgãos abdominais (endoscopia e colonoscopia), além de uma metanálise avaliando seus efeitos no tratamento da cólica infantil.

No grupo de pacientes adultos com sintomas relacionados ao acúmulo de gases, os estudos indicaram a eficácia da simeticona quando comparada ao placebo, bem como a não inferioridade e a superioridade do medicamento em relação à cisaprida, um pró-cinético empregado para os distúrbios disfuncionais do trato digestivo não disponível no Brasil. No grupo de pacientes pediátricos, tratados em razão dos sintomas associados às cólicas infantis, uma revisão sistemática com metanálise e dois ensaios clínicos individuais não demonstraram diferenças de benefício estatisticamente significativas do medicamento nesse contexto, comparado ao placebo ou a um probiótico (L. reuteris).

No contexto da utilização da simeticona para o preparo de pacientes para exames de imagem, com o objetivo de melhorar a visibilidade dos órgãos abdominais, a eficácia da simeticona está bem estabelecida em todos os estudos. O medicamento, utilizado em geral como associação às soluções de preparo, foi capaz de reduzir a quantidade de bolhas de ar intraluminais,

melhorando a qualidade das imagens obtidas em exames de colonoscopia, endoscopia digestiva alta e endoscopia por cápsula.

Três ensaios clínicos controlados avaliaram a simeticona no manejo dos transtornos funcionais do trato gastrointestinal. Em Bernstein 1974, o grupo da simeticona apresentou redução significativa de todos os sintomas quando analisados em conjunto (gases, pirose, plenitude gástrica, distensão abdominal, indigestão, inchaço, pressão, acidez, desconforto estomacal, dor pós-prandial; p < 0,001) e em oito deles quando analisados separadamente (gases, plenitude gástrica, inchaço, distensão, indigestão, desconforto gástrico, acidez e dor pós-prandial). A redução na severidade de todos os sintomas combinados foi significativamente maior no grupo tratado com simeticona (p< 0,001), assim como da maioria dos sintomas isolados (gases, plenitude, inchaço, distensão, desconforto, dor, indigestão e acidez).

Holtmann 1999 avaliou os escores de severidade dos sintomas resultante da soma dos escores atribuídos a plenitude gástrica, dor no abdômen superior, gases, saciedade precoce, náusea, vômito, regurgitação, pirose, perda de apetite e percepção dos movimentos intestinais. Durante o estudo, a soma do escore de sintomas decresceu significativamente no grupo da simeticona, com a diferença entre os grupos sendo de -55,2% (IC 95% -85,2% a -25,2%) após duas semanas e -24,2% (-54,3% a 5,8%) após quatro semanas, obedecendo aos critérios determinados no estudo para estabelecer a não inferioridade da simeticona em relação à cisaprida (p<0,001).

Holtmann 2002 comparou simeticona, cisaprida e placebo, com seguimento de 8 semanas. Os sintomas avaliados foram: plenitude gástrica, dor em abdômen superior, borboríngos, eructação, saciedade precoce, náusea, vômito, regurgitação, pirose e perda de apetite. Após dois, quatro e oito semanas de tratamento, a soma dos escores de sintoma foi significativamente menor no grupo com a simeticona ou a cisaprida comparadas ao grupo placebo. A simeticona foi não inferior à cisaprida após quatro (p< 0,0001) e oito semanas (p=0,0004) e foi superior à cisaprida após 2 semanas (p= 0,0007). Durante as oito semanas de duração do estudo, a simeticona resultou em uma melhora numericamente melhor dos sintomas quando comparada à cisaprida e as diferenças foram significativas no nível 2,5 % para as duas primeiras semanas para os sintomas plenitude, dor, saciedade e náusea.

Uma revisão sistemática com metanálise (Lucassen 1998) avaliou diversos tratamentos para cólicas infantis, tendo incluído três estudos que compararam simeticona a placebo em um total de 126 crianças com idades variando entre três dias e 12 semanas. Quando avaliados individualmente, apenas Sehti 1988 demonstrou benefício para a simeticona, em termos de percentual de sucesso (tamanho do efeito 0,54 (IC 95% 0,21 a 0,87)), por oposição a Danielsson 1985 (tamanho do efeito 0,06 (IC 95% -0,17 a 0,28)) e Metcalf 1994 (tamanho do efeito -0,10 (-0,27 a 0,08)), que não conseguiram observar diferenças estatisticamente significativas em termos dos desfechos avaliados. Os autores reportaram o resultado da metanálise para a comparação simeticona placebo apenas no gráfico de pinheiro, sem informar a estimativa pontual e o intervalo de confiança para os dados agregados, porém demonstrando a ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Savino 2007 comparou a simeticona ao probiótico *Lactobacillus reuteri* no tratamento da cólica infantil. Foram incluídas 90 crianças para receber o probiótico ou simeticona (60 mg/dia) durante 28 dias. O desfecho mensurado foi o tempo mediano de choro por dia no baseline, dias 1, 7, 14, 21 e 28. Os resultados foram favoráveis para o probiótico mostrando uma redução significativa do tempo mediano chorando por dia no dia 7 (159 minutos por dia versus

Natulab

177 minutos por dia; $p=0,005$), 14, 21 e ao final do estudo (51 minutos por dia versus 145 minutos por dia no dia 28; $p<0,001$).

Voepel-Lewis 1988 avaliou a eficácia da simeticona comparada ao placebo no tratamento do desconforto abdominal pós-operatório em crianças abaixo dos 28 meses de idade que receberam anestesia geral inalatória. Os resultados demonstraram menores escores de dor segundo o instrumento de avaliação FLACC 20 e 30 minutos após a administração da medicação ($p=0,05$). Pacientes que receberam placebo mostraram-se significativamente mais suscetíveis a requerer medicação adicional de resgate durante a permanência na unidade de recuperação pós-anestésica ($p=0,02$). Medicação de resgate incluía codeína, sulfato de morfina e simeticona.

No que diz respeito à eficácia da simeticona na redução das bolhas de ar intraluminais, todos os estudos avaliados demonstraram o benefício do medicamento na redução da quantidade de bolhas de ar presente ao exame, quando comparada ao controle (placebo, diferentes doses de simeticona, outros fármacos ou ausência de preparo).

Em McNally 1988, os pacientes submetidos à colonoscopia tiveram escore médio de bolhas de ar menor no grupo com simeticona quando comparado ao grupo placebo para todos os segmentos colônicos (placebo, diferentes doses de simeticona, outros fármacos ou ausência de preparo).

Lazaroni 1993 demonstrou que 56 de 57 pacientes apresentaram quantidade mínima ou ausência de bolhas (98%) no grupo da simeticona e apenas 41 de 48 (85%) no grupo placebo ($p=0,037$). O estudo obteve também resultados favoráveis para o grupo com simeticona em termos de redução da sensação de mal estar e da ocorrência de distúrbios do sono ($p=0,012$ para ambos). Sudluth 1995 observou que 13 de 44 (29,5%) pacientes apresentaram bolhas significativas em pelo menos um segmento do cólon no grupo placebo, comparado a um de 42 (2,4%) paciente no grupo com simeticona ($p < 0,001$). Foram comparados também os escores médios de bolhas de ar, evidenciando benefício da adição de simeticona nos segmentos retossigmoidé e cólon ascendente ($p < 0,05$). Em Tongprasert 2009, a adição da simeticona diminuiu significativamente a ocorrência de bolhas de ar no intestino como um todo (grau aceitável de bolhas em 100% dos pacientes no grupo da simeticona e 42,2% dos pacientes no grupo placebo; $p < 0,001$). Nenhum paciente no grupo da simeticona teve grau inaceitável de bolhas, contra 57,6% dos pacientes no grupo placebo.

Os resultados de Bertoni 1992 indicaram a superioridade significativa dos braços com simeticona em relação ao placebo ($p < 0,001$), no que diz respeito ao escore de espuma e bolhas ao exame. Em Ge 2006, o grupo da simeticona apresentou visibilidade da mucosa intestinal melhor do que no grupo controle no primeiro segmento do intestino ao exame, correspondente a uma hora de exame ($p=0,0175$). Wei 2008 encontrou que o número de pacientes com o preparo do intestino considerado adequado pelo examinador foi de 17 no grupo com simeticona, 12 no grupo que recebeu apenas a solução e sete no controle ($p=0,002$).

Avramovic et al realizaram um estudo duplo-cego em pacientes submetidas a parto cesáreo para estudar o efeito da simeticona sobre os sinais subjetivos e objetivos de distensão por gás durante o período pós-operatório. Os resultados obtidos com a simeticona demonstraram

Natulab

uma redução significativamente maior das queixas subjetivas analisadas (náusea, vômitos, meteorismo, desconforto no estômago, dores abdominais), assim como movimentos peristálticos e flatulência em relação ao placebo. Com base nos resultados obtidos e considerando a não-toxicidade do fármaco, sua característica de ser inerte quimicamente, boa tolerância e uso simples, os autores consideraram a simeticona muito útil na prevenção do desconforto pós-operatório devido ao acúmulo de gás e distensão abdominal após o parto cesáreo.

A eficácia da simeticona em melhorar a visibilidade durante a colonoscopia foi avaliada por Sudluth RH et al. Eles estudaram 86 pacientes recebendo ou simeticona ($n=42$) ou placebo ($n=44$). Este estudo indica que o uso de simeticona combinado com uma preparação de fosfato de sódio pode melhorar a visibilidade do cólon, diminuindo a presença de bolhas. A melhor visualização pode aumentar a detecção de lesões patológicas na mucosa.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

LUFBEM, cujo componente ativo é a simeticona, é um silicone antífisético com ação antiflatulente, que alivia o mal estar gástrico causado pelo excesso de gases.

LUFBEM atua no estômago e no intestino, diminuindo a tensão superficial dos líquidos digestivos, levando ao rompimento das bolhas, à dificuldade de formação destas bolhas, ou à formação de bolhas maiores que serão facilmente expelidas. As bolhas dos gases são as responsáveis pela dor abdominal e pela flatulência, e a sua eliminação resulta no alívio dos sintomas associados com a retenção dos gases.

As propriedades antífiséticas da simeticona, um agente antiflatulente, foram investigadas por Brecevic et al em três diferentes sistemas espumantes contendo surfactante catiônico, surfactante aniônico e solução de sabão. Os resultados obtidos das medidas da densidade da espuma inicial, estabilidade da espuma e tensão superficial fornecem evidências de que a ligação entre o filme líquido dos surfactantes pela simeticona, auxiliado e acelerado pela presença de partículas hidrofóbicas de sílica, provocam a ruptura deste filme, mesmo ele sendo relativamente fino, sendo o provável mecanismo de inibição de espuma em todos os sistemas. O efeito foi mais pronunciado no sistema com solução catiônica do que com a solução aniônica e sabão. Esses achados contribuem para o estudo que relaciona a eficácia da simeticona como antidoto e agente antífisético em casos de ingestão e envenenamento por detergente.

Propriedades Farmacocinéticas

A simeticona atua localmente, o que significa que ela não é absorvida. Desta forma, estudos de farmacocinética são inviáveis com o fármaco, cujo mecanismo de ação foi demonstrado *in vitro* em alguns estudos.

O tempo de início para a ação clínica da simeticona é estimado em aproximadamente 10 minutos para síndromes dispeptivas e em 20 a 30 minutos para os sintomas pós-operatórios e uso para realização de exames endoscópicos de trato intestinal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

011076
eg

Natulab

LUFBEM é contraindicado em casos de Distensão abdominal grave; cólica grave; Dor persistente (mais que 36 horas); massa palpável na região do abdômen; alergia a simeticona e a seus derivados; perfuração ou obstrução intestinal suspeita ou conhecida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Medicamento de uso exclusivo por via oral. Não ultrapassar a dose máxima indicada, a menos que sob orientação médica.

Efeitos adversos: diarreia, náuseas, regurgitação e vômito.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações de LUFBEM com outros medicamentos ou alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LUFBEM deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger 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 físicas e organolépticas

LUFBEM em gotas é uma emulsão de cor rosa, com sabor e cheiro de morango.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

LUFBEM deve ser administrado por via oral.

Não há estudos dos efeitos de LUFBEM gotas administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia destas apresentações, a administração deve ser somente pela via oral.

CRIANÇAS COM ATÉ 2 ANOS: tomar 5 gotas de 6 em 6 horas. Não ultrapassar a dose de 60 gotas/dia.

CRIANÇAS DE 2 A 12 ANOS: tomar 10 gotas de 6 em 6 horas. Não ultrapassar a dose de 60 gotas/dia.

Natulab

ADULTOS: tomar 10-30 gotas de 6 em 6 horas. Não ultrapassar a dose de 120 gotas / dia.

O FRASCO DE LUFBEM GOTAS DEVE SER AGITADO ANTES DO USO.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A simeticona não é absorvida pelo organismo. Ela atua somente dentro do aparelho digestivo, e é totalmente eliminada nas fezes, sem alterações. Portanto, reações indesejáveis são menos prováveis de ocorrer:

- Eczema de contato;
- Em casos raros: reações imediatas como urticária

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

10. SUPERDOSE

Experiência de superdose após a comercialização é limitada, sendo registrada com ou sem sintomas. Sintomas podem incluir diarreia e dor abdominal. Caso ocorra ingestão excessiva, o paciente deve ser observado e medidas adequadas de suporte devem ser consideradas, se necessário.

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

DIZERES LEGAIS

MEDICAMENTO DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA RDC ANVISA Nº 199/2006. AFE.

Nº 1 03841-3

Farm. Responsável: Tales de Vasconcelos Cortes - CRF/BA nº 3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia – CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: 0800 730 7370

Para correta utilização deste medicamento, solicite orientação ao farmacêutico.

AO PERSIS FÍREM OS SINTOMAS. O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO



011077
cg

[Handwritten signatures and marks]

721

011078
kg



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

sinvastatina

"Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999"

APRESENTAÇÕES

sinvastatina 10 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.
sinvastatina 20 mg. Embalagem contendo 30, 60 ou 150 comprimidos revestidos.
sinvastatina 40 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:

sinvastatina..... 10 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido
(lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, butil-hidroxianisol, ácido ascórbico, ácido cítrico monoidratado, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho)

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:

sinvastatina..... 20 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido
(lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, butil-hidroxianisol, ácido ascórbico, ácido cítrico monoidratado, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho)

Cada comprimido revestido de 40 mg contém:

sinvastatina..... 40 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido
(lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, butil-hidroxianisol, ácido ascórbico, ácido cítrico monoidratado, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, talco e óxido de ferro vermelho)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pacientes sob alto risco de doença coronariana ou com doença coronariana (DAC)

Em pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hipertensão), isto é, pacientes com diabetes, histórico de acidente vascular cerebral (AVC) ou de outra doença vascular cerebral, de doença vascular periférica ou com doença coronariana, a **sinvastatina** é indicada para:

- reduzir o risco de mortalidade total (por todas as causas) por meio da redução de mortes por doença coronariana;
- reduzir o risco dos eventos vasculares maiores (um composto de infarto do miocárdio não fatal, morte por doença coronariana, AVC ou procedimentos de revascularização);

sinvastatina

Bula do Profissional

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

comprimidos revestidos

10 mg

20 mg

40 mg

[Handwritten signatures and initials]

- reduzir o risco dos eventos coronarianos maiores (um composto de infarto do miocárdio não fatal ou mortes por doença coronariana);
- reduzir o risco de acidente vascular cerebral;
- reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização do miocárdio (incluindo *bypass* ou angioplastia coronariana transluminal percutânea);
- reduzir a necessidade de procedimentos de revascularização periférica e outros, não coronarianos;
- reduzir o risco de hospitalização por angina.

Em pacientes com diabetes, a **sinvastatina** reduz o risco de desenvolvimento de complicações periféricas macrovasculares (um composto de procedimentos de revascularização periférica, de amputações dos membros inferiores ou de úlceras das pernas).

Em pacientes hipercolesterolêmicos com doença coronariana, **sinvastatina** retarda a progressão da aterosclerose coronariana, reduzindo inclusive o desenvolvimento de novas lesões e novas oclusões totais.

Pacientes com hiperlipidemia

- **sinvastatina** é indicado como adjuvante à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B (apo B) e triglicérides e para aumentar os níveis de HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica (tipo IIa de Fredrickson) ou hiperlipidemia combinada (mista) (tipo IIb de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada. A **sinvastatina**, portanto, reduz as razões LDL-colesterol/HDL-colesterol e colesterol total/HDL-colesterol;
- **sinvastatina** é indicado para o tratamento de pacientes com hipertriglicidemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson);

- **sinvastatina** é indicado para o tratamento de pacientes com disbetalipoproteinemia primária (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson);
- sinvastatina** também é indicado como adjuvante à dieta e outras medidas não dietéticas para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B em pacientes com hipercolesterolemia (HoFH) familiar homozigótica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No Estudo Escandinavo de Sobrevivida com Sinvastatina (4S), o efeito do tratamento com sinvastatina na mortalidade por todas as causas foi avaliado em 4.444 pacientes com doença coronariana (DAC) e colesterol total no período basal entre 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L) durante um período mediano de 5,4 anos. Nesse estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, sinvastatina reduziu não-fatal comprovado no hospital. Além disso, sinvastatina reduziu em 37% o risco de infarto do miocárdio revascularização do miocárdio (*bypass* da artéria coronariana ou angioplastia coronariana transluminal percutânea). Em pacientes com diabetes *mellitus*, o risco de um evento coronariano importante foi reduzido em 55%. Além disso, sinvastatina reduziu significativamente o risco de eventos vasculares cerebrais fatais e não fatais (AVC e ataques isquêmicos transitórios) em 28%.

No Estudo de Proteção do Coração (HPS - *Heart Protection Study*), os efeitos do tratamento com sinvastatina durante um período de acompanhamento de 5 anos, em média, foram avaliados em 20.536 pacientes com ou sem hiperlipidemia e alto risco de eventos coronarianos, em decorrência de diabetes, antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC) ou outra doença vascular cerebral, doença vascular periférica ou doença coronariana. No período basal, 33% apresentavam níveis de LDL inferiores a 116 mg/dL, 25% entre 116 mg/dL e 135 mg/dL e 42%, superiores a 135 mg/dL.

Nesse estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, sinvastatina 40 mg/dia comparado ao placebo reduziu o risco de mortalidade por todas as causas em 13%, em consequência da redução de mortes por doença coronariana (18%). A sinvastatina também diminuiu o risco de eventos coronarianos maiores (um desfecho composto de IM não fatal ou mortes de origem coronariana) em 27%. Sinvastatina reduziu a necessidade de procedimentos de revascularização coronariana (incluindo *bypass* ou

angioplastia coronariana transluminal percutânea) e procedimentos de revascularização periférica e outros procedimentos de revascularização não coronarianos, em 30% e 16%, respectivamente. A sinvastatina reduziu o risco de AVC em 25%. Além disso, sinvastatina reduziu o risco de hospitalização por angina em 17%. Os riscos de eventos coronarianos e vasculares maiores (um desfecho composto que incluiu os eventos coronarianos relevantes, AVC ou procedimentos de revascularização) foram reduzidos em cerca de 25% em pacientes com ou sem doença coronariana, incluindo pacientes com diabetes e pacientes com doença periférica ou vascular cerebral. Além disso, no subgrupo de pacientes com diabetes, sinvastatina reduziu o risco do desenvolvimento de complicações macrovasculares, incluindo procedimentos de revascularização periférica (cirurgia ou angioplastia), amputação de membros inferiores ou úlceras nas pernas em 21%. As reduções de risco produzidas por sinvastatina nos eventos maiores, vasculares e coronarianos, foram evidentes e consistentes independentemente da idade e do sexo do paciente, dos níveis de LDL-C, HDL-C, TG, apolipoproteína A-I ou apolipoproteína B no período basal, da presença ou ausência de hipertensão, dos níveis de creatinina até o limite para inclusão de 2,3 mg/dL, da presença ou ausência de medicações cardiovasculares (aspirina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA] ou bloqueadores dos canais de cálcio) no período basal, de tabagismo, de ingestão de álcool ou de obesidade. Ao final de 5 anos, 32% dos pacientes no grupo placebo estavam tomando uma estatina (fora do protocolo do estudo); portanto, as reduções de risco observadas subestimam o real efeito da sinvastatina.

Em estudo clínico multicêntrico, controlado com placebo, que utilizou angiografia coronariana quantitativa e envolveu 404 pacientes, sinvastatina retardou a progressão da aterosclerose coronariana e reduziu o desenvolvimento de novas lesões e de novas oclusões totais, ao passo que as lesões ateroscleróticas coronarianas pioraram de forma constante ao longo de um período de 4 anos em pacientes que receberam tratamento-padrão.

As análises de subgrupo de dois estudos que incluíram 147 pacientes com hipertriglicidemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson) demonstraram que 20 a 80 mg/dia de sinvastatina reduziu os níveis de triglicérides em 21% a 39% (placebo: 11% a 13%), de LDL-colesterol em 23% a 35% (placebo: +1% a +3%) e do colesterol não HDL, em 26% a 43% (placebo: +1% a +3%) e aumentou o HDL-C em 9% a 14% (placebo: 3%).

Em outra análise de subgrupo de sete pacientes com disbetalipoproteinemia (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson), a dose de 80 mg/dia de sinvastatina reduziu os níveis de LDL-C, inclusive das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) em 51% (placebo: 8%) e de VLDL-colesterol + IDL em 60% (placebo: 4%).

Referências bibliográficas:

- Scandinavian Sinvastatin Survival Study (4S). The Scandinavian Sinvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Sinvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389.
- Heart Protection Study (HPS) Heart Protection Study Collaborative Group (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
- Multicenter Anti-Atheroma Study Effect of sinvastatin on coronary atheroma: the Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet*. 1994;344(8923):633-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Sinvastatina é um agente redutor do colesterol derivado sinteticamente de um produto de fermentação do *Aspergillus terreus*.

Após a ingestão, a sinvastatina, uma lactona inativa, é hidrolisada ao β -hidroxiácido correspondente. Esse é o principal metabólito e é um inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima que catalisa um passo precoce e limitante da taxa de biossíntese do colesterol. Estudos clínicos mostram que a sinvastatina é altamente eficaz para reduzir as concentrações plasmáticas do colesterol total, do LDL-colesterol, dos triglicérides e do VLDL-colesterol e para aumentar o HDL-colesterol nas formas familiar heterozigótica e não familiar de hipercolesterolemia e na hiperlipidemia mista, quando o colesterol elevado for preocupante e a dieta apenas for insuficiente. Observaram-se respostas acentuadas em duas semanas e respostas terapêuticas máximas ocorreram em 4 a 6 semanas. A resposta mantém-se com a continuidade do tratamento. Quando o tratamento com a sinvastatina é interrompido, os níveis de colesterol e lipídeos voltam aos níveis anteriores ao tratamento.

A forma ativa da sinvastatina é um inibidor específico da HMG-CoA redutase, enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a mevalonato. Em virtude de essa conversão ser um passo inicial da biossíntese do colesterol, não se espera que o tratamento com a sinvastatina provoque acúmulo de esteróides potencialmente tóxicos. Além disso, a HMG-CoA é também rapidamente metabolizada de volta a acetil-CoA, a qual participa de muitos processos de biossíntese no organismo.

Farmacocinética

Absorção: demonstrou-se que a biodisponibilidade do beta-hidroxiácido para a circulação sistêmica após uma dose oral de sinvastatina foi menor do que 5% da dose, o que é compatível com a ampla extração hepática de primeira passagem. Os principais metabólitos da sinvastatina presentes no plasma humano são o β -hidroxiácido e quatro metabólitos ativos adicionais.

Em jejum, o perfil plasmático dos inibidores total e ativo não foi afetado quando a sinvastatina foi administrada imediatamente antes de uma refeição-teste.

Distribuição: a sinvastatina e o beta-hidroxiácido ligam-se às proteínas plasmáticas humanas (95%).

A farmacocinética de doses única e múltipla de sinvastatina não mostrou acúmulo do medicamento após a administração múltipla. Em todos os estudos de farmacocinética acima, a concentração plasmática máxima dos inibidores ocorreu 1,3 a 2,4 horas após a dose.

Metabolismo: a sinvastatina é uma lactona inativa que é rapidamente hidrolisada *in vivo* para o β -hidroxiácido correspondente, um potente inibidor da HMG-CoA redutase. A hidrólise ocorre principalmente no fígado; a velocidade de hidrólise no plasma humano é muito lenta.

A sinvastatina é bem absorvida em humanos e passa por ampla extração hepática de primeira passagem. A extração no fígado depende do fluxo sanguíneo hepático. O fígado é o principal local de ação, com excreção posterior dos equivalentes do fármaco na bile. Conseqüentemente, a disponibilidade do fármaco ativo na circulação sistêmica é baixa. Após uma injeção intravenosa do metabólito beta-hidroxiácido, sua meia-vida média é de 1,9 hora.

Eliminação: após uma dose oral de sinvastatina radioativa em humanos, 13% da radioatividade foi excretada na urina e 60% nas fezes em 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes do fármaco absorvido excretados na bile, assim como o fármaco não absorvido. Após uma injeção intravenosa do metabólito β -hidroxiácido, apenas 0,3% da dose IV, em média, foi excretada na urina como inibidores.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade a qualquer componente do produto;
- Doença hepática ativa ou aumentos persistentes e inexplicados das transaminases séricas;
- Gravidez e lactação (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gravidez e lactação);
- Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona e medicamentos contendo cobicistate) (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);

Sinvastatina 10 mg, 20mg e 40 mg: comprimidos revestidos - VPS06

• Administração concomitante de genfibrozila, ciclosporina ou danazol (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou amamentando. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Miopatia/Rabdomiólise: a sinvastatina, a exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, ocasionalmente causa miopatia que se manifesta como dor, dolorimento ou fraqueza musculares e creatina quinase (CK) acima de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN). Algumas vezes, a miopatia apresenta-se como rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal aguda secundária a mioglobulinúria e, raramente, pode ser fatal. O risco de miopatia é aumentado por níveis elevados de atividade inibitória da HMG-CoA redutase no plasma (isto é, níveis plasmáticos elevados de sinvastatina e de sinvastatina ácida no plasma). Que pode ser devido em parte à interações medicamentosas que interferem com o metabolismo da sinvastatina e /ou com as vias transportadoras (veja o item 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Os fatores predisponentes para miopatia incluem idade avançada (≥ 65 anos), sexo feminino, hipotireoidismo não controlado e insuficiência renal.

A exemplo de outros inibidores da HMG-CoA redutase, o risco de miopatia/rabdomiólise está relacionado à dose. Em um banco de dados de estudos clínicos no qual 41.413 pacientes foram tratados com a sinvastatina, 24.747 (aproximadamente 60%) dos quais foram admitidos nos estudos com um acompanhamento mediano de pelo menos 4 anos, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,03%, 0,08% e 0,61% com 20, 40 e 80 mg/dia, respectivamente. Nesses estudos, os pacientes foram cuidadosamente monitorados e alguns medicamentos com interação foram excluídos.

Em um estudo clínico no qual os pacientes com histórico de infarto do miocárdio foram tratados com sinvastatina 80 mg/dia (acompanhamento médio de 6,7 anos), a incidência de miopatia foi de aproximadamente 1,0% em comparação com 0,02% para os pacientes tratados com 20 mg/dia. Aproximadamente metade destes casos de miopatia ocorreu durante o primeiro ano de tratamento. A incidência de miopatia durante cada ano subsequente de tratamento foi de aproximadamente 0,1%.

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, é maior em pacientes que estão sendo tratados com sinvastatina 80 mg quando comparado com outras terapias à base de estatina com eficácia semelhante ou maior na redução de colesterol LDL e em comparação com doses menores de sinvastatina. Portanto, a dose de 80 mg de a sinvastatina deve ser utilizada somente em pacientes que estão tomando sinvastatina 80 mg cronicamente (por 12 meses ou mais) sem evidências de toxicidade muscular (veja o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

O uso de a sinvastatina 80 mg não deve ser iniciado em pacientes novos, incluindo os pacientes que já tomam doses menores do medicamento.

Se um paciente que está atualmente tolerando a dose de 80 mg de sinvastatina precisar iniciar um medicamento que é contraindicado ou um medicamento com potencial de interação medicamentosa e que limita a dose máxima permitida de sinvastatina, este paciente deve ser mudado para uma estatina alternativa ou regime baseado em estatina com menor potencial para a interação medicamentosa. Os pacientes devem ser alertados sobre o risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise, e orientados a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicadas. Se os sintomas ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido imediatamente (veja os itens 8. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO; e 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Todos os pacientes que iniciam tratamento com sinvastatina, ou cuja dose de sinvastatina está sendo aumentada, devem ser alertados sobre o risco de miopatia e orientados a relatar imediatamente qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. A terapia com sinvastatina deve ser descontinuada imediatamente se houver diagnóstico ou suspeita de miopatia. A presença destes sintomas, bem como nível de CK >10 vezes o limite normal superior, indica miopatia. Na maioria dos casos, quando os pacientes descontinuaram imediatamente o tratamento, os sintomas musculares e os aumentos de CK desapareceram (veja o item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Pode-se considerar determinações periódicas de CK para pacientes que iniciam terapia com sinvastatina ou cuja dose esteja

sendo aumentada. Também se recomenda determinações periódicas de CK para pacientes que usam a dose de 80 mg de sinvastatina. Não há nenhuma garantia de que esse monitoramento irá prevenir a miopatia. Muitos dos pacientes que desenvolveram rabdomiólise durante o tratamento com sinvastatina tinham históricos médicos complicados, incluindo insuficiência renal, geralmente em consequência de diabetes *melittus* prolongado. Tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. A terapia com sinvastatina deve ser temporariamente interrompida alguns dias antes de cirurgia eletiva de grande porte e quando qualquer condição cirúrgica ou médica importante sobrevier.

Em um estudo clínico no qual pacientes com alto risco de doença cardiovascular foram tratados com sinvastatina 40 mg/dia (acompanhamento médio de 3,9 anos), a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,05% em pacientes não chineses (n = 7.367) em comparação com 0,24% em pacientes chineses (n = 5.468). Embora a única população asiática avaliada neste estudo clínico tenha sido a de chineses, deve-se ter cautela ao prescrever sinvastatina a pacientes asiáticos e a menor dose necessária deve ser utilizada.

Interações medicamentosas

- O risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pelo uso concomitante de sinvastatina com:

Medicamentos contraíndicados

- **Inibidores potentes da CYP3A4:** uso concomitante de medicamentos conhecidos por apresentar um potente efeito inibitório sobre CYP3A4 em doses terapêuticas (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, bocoprevir, telaprevir, nefazodona ou medicamentos contendo cobicistate) é contraindicada. Se o tratamento de curto prazo com inibidor potente de CYP3A4 estiver indisponível, a terapia com sinvastatina deve ser interrompida durante o tratamento (veja os itens 4. **CONTRAINDICAÇÕES**; 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética**).

- **Genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** o uso concomitante desses medicamentos com sinvastatina é contraindicado (veja os itens 4. **CONTRAINDICAÇÕES**; 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **Outros medicamentos**).

- **Ácido fusídico:** pacientes tratados com ácido fusídico concomitantemente com sinvastatina podem apresentar risco aumentado de miopatia/rabdomiólise (veja os itens 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**, **Outras Interações Medicamentosas** e 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética**). A administração com ácido fusídico não é recomendada. Em pacientes em que o uso de ácido fusídico sistêmico é considerado essencial, a sinvastatina deve ser descontinuada durante todo o tratamento com ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, onde o uso sistêmico prolongado do ácido fusídico é necessário, por exemplo, para o tratamento de infecções graves, a necessidade da administração de sinvastatina e ácido fusídico deve ser considerada caso a caso e sob rigorosa supervisão médica.

- **Outros fibratos:** a dose de sinvastatina não deve ser maior que 10 mg/dia em pacientes tratados concomitante com outros fibratos além da genfibrozila (veja o item 4. **CONTRAINDICAÇÕES**) ou fenofibrato. Quando sinvastatina e fenofibrato são administrados concomitantemente, não há nenhuma evidência de que o risco de miopatia exceda a soma dos riscos individuais de cada agente. Deve-se ter cautela ao prescrever fenofibrato com sinvastatina, uma vez que qualquer um dos agentes pode causar miopatia quando administrados isoladamente. A adição de fibratos a sinvastatina normalmente proporciona pouca redução adicional de LDL-C, porém podem ser obtidas reduções adicionais de TG e aumentos adicionais de HDL-C. As combinações de fibratos com sinvastatina têm sido utilizadas sem ocorrência de miopatia em estudos clínicos de pequeno porte, de curta duração e com monitoramento rigoroso (veja o item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

- **Amiodarona:** em um estudo clínico, foi relatada miopatia em 6% dos pacientes que receberam 80 mg de sinvastatina e amiodarona. A dose de sinvastatina não deve ser maior que 20 mg/dia em pacientes recebendo tratamento concomitantemente com amiodarona (veja os itens 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**, **Outras Interações Medicamentosas** e 8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

- Bloqueadores do canal de cálcio

- **Verapamil ou diltiazem:** em um estudo clínico, os pacientes em tratamento concomitante com sinvastatina 80 mg e diltiazem apresentaram aumento no risco de miopatia. A dose de sinvastatina não deve ser maior que 20 mg/dia em pacientes recebendo tratamento concomitantemente com verapamil ou diltiazem (veja os itens 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**, **Outras Interações Medicamentosas** e 8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

- **Anlodipino:** em um estudo clínico, os pacientes em tratamento concomitante com sinvastatina 80 mg e anlodipino apresentaram um risco discretamente aumentado de miopatia. A dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg/dia em pacientes recebendo concomitantemente anlodipino (veja os itens 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**, **Outras Interações Medicamentosas** e 8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

- **Lomitapida:** a dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg/dia em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH) que recebem concomitantemente lomitapida (veja o item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**, **Outras Interações Medicamentosas**).

- **Inibidores moderados do CYP3A4:** os pacientes que tomam outros medicamentos identificados em bula como medicamentos com efeito inibitório moderado sobre o CYP3A4 concomitantemente com sinvastatina, particularmente com doses mais altas de sinvastatina, podem ter maior risco de miopatia. Quando for coadministrado sinvastatina com um inibidor moderado de CYP3A4, um ajuste da dose de sinvastatina pode ser necessário (veja o item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**, **Outras Interações Medicamentosas**).

- **Inibidores da proteína resistente ao câncer de mama (BCPR):** a administração concomitante de medicamentos inibidores da BCPR (por exemplo, elbasvir e grazoprevir) pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas da sinvastatina e um risco aumentado de miopatia; portanto, um ajuste da dose de sinvastatina pode ser necessário. A coadministração de elbasvir e grazoprevir com sinvastatina não foi estudada; no entanto, a dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg por dia em pacientes que tomam, concomitantemente, medicamentos contendo elbasvir ou grazoprevir (veja o item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**, **Outras Interações Medicamentosas**).

- **Ácido nicotínico (Niacina) (≥ 1 g/dia):** casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a sinvastatina coadministrada com doses modificadoras de lipídeos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Em um estudo clínico (acompanhamento médio de 3,9 anos) envolvendo pacientes com alto risco de doença cardiovascular e com níveis de LDL-C bem controlados com sinvastatina 40 mg/dia com ou sem ezetimiba 10 mg, não houve benefício incremental sobre os desfechos cardiovasculares com a adição de doses modificadoras de lipídeos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico. Portanto, o benefício do uso combinado de sinvastatina com ácido nicotínico deve ser cuidadosamente ponderado contra os riscos potenciais da combinação. Além disso, neste estudo, a incidência de miopatia foi de aproximadamente 0,24% para pacientes chineses que receberam sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg em comparação com 1,24% para pacientes chineses que receberam sinvastatina 40 mg ou ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg coadministradas com ácido nicotínico de liberação prolongada/fenofibrato 2g/40mg. Embora a única população asiática avaliada neste estudo clínico tenha sido a de chineses, como a incidência de miopatia é maior em pacientes chineses do que em pacientes não chineses, a coadministração de sinvastatina com doses modificadoras de lipídeos (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico não é recomendada para pacientes asiáticos (veja o item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**, **Outras Interações Medicamentosas**).

Efeitos hepáticos: em estudos clínicos, ocorreram aumentos persistentes (acima de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas em poucos pacientes adultos que receberam sinvastatina. Quando o medicamento foi interrompido ou descontinuado, os níveis de transaminases caíram lentamente para os níveis anteriores ao tratamento. Os aumentos não foram associados a icterícia ou a outros sintomas ou sinais clínicos. Não houve evidência de hipersensibilidade. Alguns desses pacientes

apresentavam testes de função hepática alterados antes do tratamento com a sinvastatina e/ou consumiam quantidades consideráveis de álcool.

No Estudo Escandinavo de Sobrevida com Sinvastatina (4S) (veja o item 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**), o número de pacientes com transaminases elevadas (acima de três vezes o limite superior da normalidade) mais de uma vez durante o estudo, não foi significativamente diferente entre os grupos sinvastatina e placebo (14 [0,7%] vs. 12 [0,6%]). A frequência dos aumentos isolados de TGP (ALT) para três vezes o limite superior da normalidade foi significativamente mais alta no grupo da sinvastatina no primeiro ano do estudo (20 vs. 8, p = 0,023), mas não posteriormente. O aumento de transaminases resultou em descontinuação do tratamento para oito pacientes do grupo da sinvastatina (n = 2,221) e para cinco do grupo placebo (n = 2,223). Dos 1,986 pacientes no 4S tratados com a sinvastatina cujos testes de função hepática eram normais no período basal, somente oito (0,4%) apresentaram aumentos consecutivos > 3 vezes o limite superior da normalidade de enzimas hepáticas e/ou foram descontinuados por aumento de transaminases durante os 5,4 anos (acompanhamento médio) do estudo. A dose inicial de sinvastatina para todos os pacientes do estudo foi de 20 mg; 37% foram titulados para 40 mg.

Em dois estudos clínicos controlados, que envolveram 1.105 pacientes, a incidência - aos 6 meses - de aumentos persistentes de transaminases considerados relacionados ao medicamento foi de 0,7% e 1,8%, com as doses de 40 mg e 80 mg, respectivamente.

No estudo HPS (veja o item 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**), no qual 20.536 pacientes foram distribuídos de modo randômico para receber 40 mg/dia de sinvastatina ou placebo, a incidência de transaminases elevadas (> 3 vezes o limite superior da normalidade, confirmada em exames repetidos) foi de 0,21% (n = 21) para os pacientes que receberam sinvastatina e de 0,09% (n = 9) no grupo placebo. Recomenda-se solicitar testes de função hepática antes de iniciar o tratamento e posteriormente, quando clinicamente indicado. Pacientes titulados para doses de 80 mg devem realizar mais um teste antes da titulação, 3 meses depois da titulação para a dose de 80 mg e, a seguir, periodicamente (por exemplo, de 6 em 6 meses) durante o primeiro ano de tratamento. Deve-se dar especial atenção aos pacientes que apresentarem aumento de transaminases séricas e, nesses pacientes, as avaliações laboratoriais devem ser imediatamente repetidas e, a seguir, realizadas com maior frequência. Deve-se descontinuar o medicamento se os níveis de transaminases mostrarem evidência de progressão, particularmente se aumentarem acima de três vezes o limite superior da normalidade e persistirem nesse patamar. Note que a ALT pode emanar do músculo, portanto, a elevação da ALT com CK pode indicar miopatia (veja o item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise**).

Existem raros relatos pós-comercialização de insuficiência hepática fatal e não-fatal em pacientes que tomam estatinas, incluindo sinvastatina. Se ocorrer lesão hepática grave com sintomas clínicos e/ou hiperbilirrubinemia ou icterícia durante o tratamento com sinvastatina, deve-se interromper imediatamente o tratamento. Se uma etiologia alternativa não for encontrada, não reinicie o tratamento com sinvastatina. Deve-se utilizar o medicamento com cuidado em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou apresentam histórico de doença hepática. Hepatopatias ativas ou aumentos inexplicados de transaminases constituem contraindicações para o uso da sinvastatina. A exemplo do que ocorre com outros agentes hipolipemiantes, foram relatados aumentos moderados (abaixo de três vezes o limite superior da normalidade) das transaminases séricas após o tratamento com a sinvastatina. Essas alterações ocorreram logo após o início do tratamento, foram geralmente transitórias, assintomáticas e não exigiram interrupção do tratamento.

Avaliações oftalmológicas: é esperado que, com o passar do tempo, ocorra aumento da prevalência de opacidade do cristalino como resultado do envelhecimento, mesmo na ausência de qualquer tratamento medicamentoso. Dados atuais de estudos clínicos a longo prazo não indicam efeito adverso da sinvastatina no cristalino humano.

Gravidez e Lactação: categoria de Risco X. **Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.** A segurança em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não foram conduzidos estudos clínicos controlados em mulheres grávidas. Há raros relatos de anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que receberam inibidores de HMG-CoA redutase durante a gravidez. Entretanto, em uma análise de aproximadamente 200 gestações acompanhadas prospectivamente de mulheres expostas a sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado no primeiro trimestre de gravidez, a incidência de anomalias congênitas foi comparável à observada na população geral. Esse número de

gestações foi estatisticamente suficiente para excluir um aumento de anomalias congênitas 2,5 vezes ou maior do que a incidência conhecida.

Embora não haja evidência de que a incidência de anomalias congênitas nos descendentes de pacientes expostos a sinvastatina ou a outro inibidor da HMG-CoA redutase estruturalmente relacionado seja diferente da observada na população geral, o tratamento da mãe com sinvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, um precursor da biossíntese do colesterol. A aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação dos agentes hipolipemiantes durante a gravidez deve ter pequeno impacto sobre o risco a longo prazo associado à hipercolesterolemia primária. Por essas razões, sinvastatina não deve ser usado por mulheres grávidas, que estejam tentando engravidar ou que possam estar grávidas. O tratamento com sinvastatina deve ser interrompido durante toda a gestação ou até que se comprove que a paciente não está grávida (veja o item 4. **CONTRAINDICAÇÕES**).

Não se sabe se a sinvastatina ou os seus metabólitos são excretados no leite materno. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno e podem causar reações adversas graves, **mulheres que estejam recebendo sinvastatina não devem amamentar** (veja o item 4. **CONTRAINDICAÇÕES**).

Idosos: a eficácia da sinvastatina avaliada pela redução do colesterol total e do LDL-colesterol, em pacientes com mais de 65 anos de idade em estudos clínicos controlados, foi semelhante à observada na população geral e não houve aumento evidente na frequência global de achados adversos clínicos ou laboratoriais.

No entanto, em um estudo clínico de pacientes tratados com sinvastatina 80 mg/dia, pacientes \geq 65 anos de idade tiveram um risco aumentado de miopatia em comparação com pacientes < 65 anos de idade.

Crianças: a segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas. Até o momento, sinvastatina não é recomendado para uso pediátrico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Múltiplos mecanismos podem contribuir para potenciais interações com inibidores da HMG-CoA redutase. Fármacos ou fitoterápicos que inibem certas vias enzimáticas (por exemplo CYP3A4) e/ou transportadores (por exemplo OATP1B) que podem aumentar as concentrações plasmáticas de sinvastatina ácida e podem induzir a um risco aumentado de miopatia/rabdomiólise.

Consulte as informações prescricas para todos os fármacos utilizados concomitantemente para obter mais informações sobre suas potenciais interações com sinvastatina e/ou potenciais alterações enzimáticas ou de transportadores e possíveis ajustes da dose e dos regimes.

Medicamentos contraindicados

O uso concomitante dos seguintes medicamentos é contraindicado:

- **Inibidores potentes de CYP3A4:** a sinvastatina é metabolizada pela isoenzima do citocromo 3A4, mas não apresenta atividade inibitória do CYP3A4, portanto não se espera que afete as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados pelo CYP3A4. Os inibidores potentes da CYP3A4 aumentam o risco de miopatia por reduzirem a eliminação da sinvastatina. O uso concomitante de medicamentos conhecidos por apresentarem um potente efeito inibitório sobre a CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodona e medicamentos contendo cobicistate) é contraindicado (veja os itens 4. **CONTRAINDICAÇÕES**; 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise; CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética**).
- **Genfibrozila, ciclosporina ou danazol:** (veja os itens 4. **CONTRAINDICAÇÕES**; 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise** e 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética**)

Outras interações medicamentosas

- **Outros fibratos:** o risco de miopatia é aumentado pela genfibrozila (veja o item 4. **CONTRAINDICAÇÕES**) e outros fibratos (com exceção do fenofibrato); estes medicamentos hipolipemiantes podem causar miopatia quando administrados isoladamente. Quando a sinvastatina e o fenofibrato são administrados concomitantemente, não há nenhuma evidência de que o risco de miopatia

supere a soma dos riscos individuais de cada agente (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Ácido fusídico**: o risco de miopatia/rabdomiólise pode aumentar com a administração concomitante de ácido fusídico (veja os itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).
- **Amiodarona**: o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de amiodarona com sinvastatina (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).
- **Bloqueadores do canal de cálcio**: o risco de miopatia/rabdomiólise é aumentado pela administração concomitante de verapamil, diltiazem ou amlodipino (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).
- **Lomitapida**: o risco de miopatia/rabdomiólise pode ser aumentado pela administração concomitante com lomitapida (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Inibidores moderados da CYP3A4**: os pacientes que tomam outros medicamentos conhecidos por apresentarem efeito inibitório moderado sobre a CYP3A4 concomitantemente com a sinvastatina, particularmente com doses mais altas de sinvastatina, podem ter um maior risco de miopatia (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Inibidores da proteína transportadora OATP1B1**: a sinvastatina ácida é um substrato da proteína transportadora OATP1B1. A administração concomitante de medicamentos inibidores da proteína transportadora OATP1B1 pode levar ao aumento da concentração plasmática de sinvastatina ácida e ao aumento do risco de miopatia (veja os itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Inibidores da proteína resistente ao câncer de mama (BCPR)**: a sinvastatina é um substrato do transportador de efluxo da BCPR. A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCPR (por exemplo, elbasvir e grazoprevir) pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas da sinvastatina e a um risco aumentado de miopatia. Quando a sinvastatina e um inibidor da BCPR forem coadministrados, um ajuste da dose de sinvastatina poderá ser necessário (veja os itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR; 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética).

- **Ácido nicotínico (Niacina) (≥ 1 g/dia)**: casos de miopatia/rabdomiólise foram observados com a sinvastatina coadministrada com doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de ácido nicotínico (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Colchicina**: houve relatos de miopatia e rabdomiólise com a administração concomitante de colchicina e sinvastatina em pacientes com insuficiência renal. Aconselha-se o monitoramento de pacientes que tomam esta combinação.

Outras interações

O suco de *grapefruit* contém um ou mais componentes que inibem o CYP3A4 e podem aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos metabolizados por este sistema enzimático. O efeito do consumo típico (um copo de 250 mL diariamente) é mínimo (aumento de 13% nos níveis plasmáticos da atividade inibidora da HMG-CoA redutase, conforme medido pela área sob a curva de concentração-tempo) e sem importância clínica. Entretanto, uma vez que quantidades muito grandes aumentam significativamente os níveis plasmáticos da atividade inibidora da HMG-CoA redutase o suco de *grapefruit* deve ser evitado (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise).

- **Derivados cumarínicos**: em dois estudos clínicos, um que envolveu voluntários normais e outro, pacientes hipercolesterolêmicos, a sinvastatina, na dose 20-40 mg/dia, potencializou discretamente o efeito de anticoagulantes cumarínicos: o tempo de protrombina, expresso como INR (Razão Internacional Normalizada), aumentou em relação aos valores do período basal de 1,7 para 1,8 e de 2,6 para 3,4 nos estudos com voluntários e pacientes, respectivamente. O tempo de protrombina dos pacientes que estejam tomando anticoagulantes cumarínicos deve ser determinado antes de se iniciar o tratamento com a sinvastatina e sempre que necessário durante a fase inicial do tratamento, para assegurar que não ocorra

Sinvastatina 10 mg, 20mg e 40 mg: comprimidos revestidos - VPS06

nenhuma alteração significativa. Uma vez estabelecido, o tempo de protrombina poderá ser monitorizado com a periodicidade usualmente recomendada para pacientes em tratamento com anticoagulantes cumarínicos. O mesmo procedimento deve ser repetido em caso de modificação da dose ou de descontinuação da sinvastatina. O tratamento com a sinvastatina não foi associado a sangramento ou alterações do tempo de protrombina em pacientes que não estavam utilizando anticoagulantes.

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 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:

sinvastatina 10 mg: comprimido revestido rosa claro, oblongo, biconvexo.

sinvastatina 20 mg: comprimido revestido bege, oblongo, biconvexo.

sinvastatina 40 mg: comprimido revestido rosa, oblongo, 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

A variação posológica de sinvastatina é de 5-80 mg/dia, administrados em dose única, à noite. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos a intervalos não inferiores a 4 semanas.

Devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, particularmente durante o primeiro ano de tratamento, o uso da dose 80 mg de sinvastatina deve ser restrito a pacientes que estão tomando sinvastatina 80 mg de forma contínua (por 12 meses ou mais), sem evidências de toxicidade muscular (veja o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Miopatia/Rabdomiólise). O uso de sinvastatina 80 mg não deve ser iniciado em pacientes novos, incluindo os pacientes que já tomam doses menores do medicamento.

Pacientes que estão atualmente tolerando a dose 80 mg de sinvastatina e que precisam iniciar um medicamento que é contraindicado ou um medicamento com potencial de interação medicamentosa com a sinvastatina e que limita a sua dose máxima permitida, devem ser mudados para uma estatina alternativa ou regime baseado em estatina com menor potencial de interação medicamentosa.

Devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, associado com a dose de 80 mg de A sinvastatina, pacientes incapazes de alcançar as suas metas de colesterol LDL, utilizando a dose 40 mg de sinvastatina não devem ser titulados para a dose 80 mg, mas devem ser colocados em tratamento(s) alternativo(s) para redução de colesterol LDL, que proporcione redução mais intensiva do colesterol LDL.

Pacientes sob alto risco de doença coronariana ou com doença coronariana

A dose inicial usual de sinvastatina é de 40 mg/dia, administrada em dose única, à noite, para os pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia), isto é, pacientes com diabetes, histórico de AVC ou de outra doença vascular cerebral, doença vascular periférica ou doença coronariana. O tratamento pode ser iniciado simultaneamente à dieta e aos exercícios.

Pacientes com hiperlipidemia (não incluídos nas categorias de risco já descritas)

O paciente deve iniciar dieta-padrão redutora de colesterol antes de receber sinvastatina, a qual deverá ser mantida durante o tratamento com sinvastatina.

A dose inicial usual é de 20 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes que necessitem de redução mais acentuada do LDL-C (mais de 45%) podem iniciar o tratamento com a dose de 40 mg/dia, administrada em dose única, à noite. Pacientes com hipercolesterolemia leve a moderada podem iniciar o tratamento com a dose de 10 mg de sinvastatina. Ajustes posológicos, se necessários, devem ser feitos conforme especificado acima.

Pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica

Com base nos resultados de um estudo clínico controlado, a posologia recomendada para pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica é de 40 mg/dia, à noite. Para esses pacientes, sinvastatina deve ser adjuvante de outros tratamentos hipolipemiantes (por exemplo, aférese de LDL) ou deve ser utilizado quando tais tratamentos não estiverem disponíveis (veja os itens 4, **CONTRAINDICAÇÕES**, 5, **ADVERTÊNCIAS** E **PRECAUÇÕES**, **Miopatia/Rabdomiólise** e 6, **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Se sinvastatina for utilizado concomitantemente com lomitapida, a dose diária de sinvastatina não deve exceder 40 mg (veja os itens 5, **ADVERTÊNCIAS** E **PRECAUÇÕES**, **Miopatia/Rabdomiólise** e 6, **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Terapia concomitante

A sinvastatina é eficaz isoladamente ou em combinação com os sequestrantes de ácidos biliares.

Se a sinvastatina for utilizado concomitantemente com fibratos diferente de gemfibrozila (veja o item 4, **CONTRAINDICAÇÕES**) ou fenofibrato, a dose de sinvastatina não deve ser maior do que 10 mg/dia. Se sinvastatina for utilizado concomitantemente com aniodarona, verapamil, diltiazem ou medicamentos que contenham elbasvir ou grazoprevir, a dose de sinvastatina não deve ser maior do que 20 mg/dia. Em pacientes tomando anlodipino concomitantemente com sinvastatina, a dose de sinvastatina não deve exceder 40 mg/dia (veja os itens 5, **ADVERTÊNCIAS** E **PRECAUÇÕES**, **Miopatia/Rabdomiólise** e 6, **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Posologia na insuficiência renal

Uma vez que a excreção renal de sinvastatina não é significativa, não devem ser necessárias modificações posológicas para pacientes com insuficiência renal moderada.

Para pacientes com insuficiência renal grave (depuração plasmática de creatinina < 30 mL/min), deve-se avaliar cuidadosamente o uso de doses maiores do que 10 mg/dia, se forem extremamente necessárias, deverão ser administradas com cautela (veja o item 3, **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A sinvastatina é geralmente bem tolerado; a maioria das experiências adversas foi de natureza leve e transitória. Menos de 2% dos pacientes foram descontinuados dos estudos clínicos controlados por causa de reações adversas atribuíveis a sinvastatina.

As frequências dos seguintes eventos adversos, que foram relatados durante os estudos clínicos e/ou uso pós-comercialização, são categorizadas com base em uma avaliação de suas taxas de incidência nos amplos estudos clínicos, prolongados, controlados com placebo incluindo os estudos HPS e 4S com 20.536 e 4.444 pacientes, respectivamente (veja o item 2, **RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Para o HPS, foram registrados apenas os eventos adversos graves bem como mialgia, aumento de transaminases séricas e CK. Para o 4S, foram registrados todos os eventos adversos listados abaixo. Se as taxas de incidência para sinvastatina fossem menores ou similares às do placebo nestes estudos, e houvesse eventos de relato espontâneo razoavelmente com relação causal similar, esses eventos adversos seriam categorizados como "raros".

No estudo HPS (veja o item 2, **RESULTADOS DE EFICÁCIA**) envolvendo 20.536 pacientes tratados com 40 mg/dia de sinvastatina (n = 10.269) ou placebo (n = 10.267), os perfis de segurança foram comparáveis entre os pacientes tratados com sinvastatina e os pacientes que receberam placebo durante uma média de 5 anos de estudo. As frequências de descontinuação por eventos adversos foram comparáveis (4,8% em pacientes tratados com sinvastatina em comparação com 5,1% em pacientes que receberam placebo). A incidência de miopatia foi < 0,1% em pacientes tratados com sinvastatina 40 mg. Níveis elevados de transaminases (> 3X LSN confirmados por um novo teste) ocorreram em 0,21% (n = 21) dos

Sinvastatina 10 mg, 20mg e 40 mg - comprimidos revestidos - VPS/06

pacientes tratados com sinvastatina em comparação com 0,09% (n = 9) dos pacientes que receberam placebo.

No estudo 4S (veja o item 2, **RESULTADOS DE EFICÁCIA**) envolvendo 4.444 pacientes que receberam 20-40 mg/dia de sinvastatina (n = 2.221) ou placebo (n = 2.223), os perfis de segurança e tolerabilidade foram comparáveis entre os grupos de tratamento durante a mediana de 5,4 anos do estudo. As frequências de eventos adversos são classificadas de acordo com as seguintes categorias: Muito comum (> 1/10), Comum (> 1/100, < 1/10), Incomum (> 1/1000, < 1/100), Raro (> 1/10.000, < 1/1000), Muito Raro (< 1/10.000), Desconhecido (não puderam ser estimados a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sangue e do sistema linfático:

Raro: anemia.

Distúrbios do sistema nervoso:

Raro: cefaleia, parestesia, tontura, neuropatia periférica, Muito raro: perda de memória.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:
Desconhecido: doença pulmonar intersticial.

Distúrbios gastrintestinais:
Raro: constipação, dor abdominal, flatulência, dispepsia, diarreia, náusea, vômito, pancreatite.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:
Raro: erupção cutânea, prurido, alopecia.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

Raro: miopatia* (incluindo miosite), rabdomiólise com ou sem insuficiência renal (veja o item 5, **ADVERTÊNCIAS** E **PRECAUÇÕES**), mialgia, câlbras musculares.

* Em um estudo clínico, a miopatia ocorreu comumente em pacientes tratados com a sinvastatina 80 mg/dia em comparação com pacientes tratados com 20 mg/dia (1,0 % versus 0,02 %, respectivamente).

Desconhecido: tendinopatia, algumas vezes complicada pela ruptura; miopatia necrotizante imunomediada (MNIM).**

** Houve relatos muito raros de miopatia necrotizante imunomediada (MNIM), uma miopatia autoimune, durante ou após tratamento com algumas estatinas. A MNIM é clinicamente caracterizada por: fraqueza muscular proximal persistente e creatina quinase sérica elevada, que persistem mesmo com a descontinuação do tratamento com estatina, biópsia muscular mostrando miopatia necrotizante sem inflamação significativa; melhora com agentes imunossupressores (veja o item 5, **ADVERTÊNCIAS** E **PRECAUÇÕES**, **Miopatia/Rabdomiólise**).

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama:

Desconhecido: disfunção erétil.

Distúrbios gerais e condições no local de administração:

Raro: asstenia.

Distúrbios hepatobiliares:

Raro: hepatite/icterícia.

Muito raro: insuficiência hepática fatal e não fatal.

Distúrbios psiquiátricos:

Muito raro: insônia.

Desconhecido: depressão.

Uma síndrome aparente de hipersensibilidade tem sido relatada raramente, a qual incluiu algumas das características a seguir: anafaxia, angioedema, síndrome semelhante a lúpus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, velocidade de sedimentação eritrocitária (VHS) aumentada, artrite, antralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, rubor, inchaço, dispnéia e mal-estar.

Sinvastatina 10 mg, 20mg e 40 mg - comprimidos revestidos - VPS/06

Investigações:

Raro: aumentos de transaminases séricas (alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, γ -glutamil transpeptidase) (veja o item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Efeitos hepáticos**), níveis elevados de fosfatase alcalina; aumento dos níveis séricos de CK (veja o item 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Desconhecido: foi reportado aumento dos níveis de HbA1c e glicose sérica de jejum com estatina, incluindo sinvastatina.

Houve raros relatos pós-comercialização de disfunção cognitiva (por exemplo, perda de memória, esquecimento, amnésia, deterioração da memória, confusão) associados com o uso de estatinas incluindo sinvastatina. Os relatos geralmente não são graves e são reversíveis com a descontinuação da estatina, com tempos variáveis para o início dos sintomas (de 1 dia a anos) e resolução dos sintomas (mediana de 3 semanas).

Os seguintes eventos adversos adicionais foram relatados com algumas estatinas:

- distúrbios do sono, incluindo pesadelos;
- disfunção sexual;
- Diabetes *mellitus*: frequência depende da presença ou ausência de fatores de risco (glicose no sangue em jejum $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², altos níveis de triglicédeos, histórico de hipertensão).

População pediátrica

Em um estudo de 48 semanas envolvendo crianças e adolescentes (meninos Tanner Stage II e acima e meninas com pelo menos um ano de pós-menarca) entre 10-17 anos de idade com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (n = 175), no geral, o perfil de segurança e tolerabilidade do grupo tratado com sinvastatina foi semelhante ao do grupo de tratados com placebo. Os efeitos a longo prazo no desenvolvimento físico, intelectual e sexual são desconhecidos. Não há dados suficientes disponíveis atualmente após um ano de 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

Foram relatados poucos casos de superdose; a dose máxima ingerida foi de 3,6 g. Todos os pacientes recuperaram-se sem sequelas. Não há tratamento específico para a superdose; nesses casos, devem ser adotadas medidas sintomáticas e de suporte.

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

INDIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0472
Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher
CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/04/2018.

Registrado e fabricado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira



011085
eg

Sinvastatina 10 mg, 20mg e 40 mg - comprimidos revestidos - VPS06

Sinvastatina 10 mg, 20mg e 40 mg - comprimidos revestidos - VPS06



Histórico de Alteração da Bula - Profissional da Saúde

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	Verificadas (V/P/N/S)	Apresentações relacionadas
30/04/2014	0331337/146	Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 - Bula_RDC60/12	30/04/2014	0331337/146	Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/04/2014	Versão Inicial	VPS01	10 mg, 20 mg, 40 mg e 80 mg comprimidos revestidos
05/11/2014	0898513141	Notificação de Alteração de Texto de Bula_RDC60/12	05/11/2014	0898513141	Notificação de Alteração de Texto de Bula_RDC60/12	05/11/2014	Apresentação	VPS02	10 mg, 20 mg, 40 mg comprimidos revestidos
15/12/2014	1119485141	Notificação de Alteração de Texto de Bula_RDC60/12	15/12/2014	1119485141	Notificação de Alteração de Texto de Bula_RDC60/12	15/12/2014	- Item 2; - Item 4; - Item 6.	VPS03	10 mg, 20 mg, 40 mg comprimidos revestidos
15/09/2015	0820040158	Notificação de Alteração de Texto de Bula_RDC60/12	15/09/2015	0820040158	Notificação de Alteração de Texto de Bula_RDC60/12	15/09/2015	Apresentação	VPS04	10 mg, 20 mg, 40 mg comprimidos revestidos
18/10/2016	240381016-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula_RDC60/12	18/10/2016	240381016-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula_RDC60/12	18/10/2016	- Item 5; - Item 6; - Item 8.	VPS05	10 mg, 20 mg, 40 mg comprimidos revestidos
02/07/2018		Notificação de Alteração de Texto de Bula_RDC60/12	02/07/2018		Notificação de Alteração de Texto de Bula_RDC60/12	02/07/2018	- Item 9.	VPS06	10 mg, 20 mg, 40 mg comprimidos revestidos

744

FQM

FQM

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

OTOSPORIN®

hidrocortisona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B

APRESENTAÇÃO:

Suspensão otológica – hidrocortisona 10 mg/mL + sulfato de neomicina 5 mg/mL + sulfato de polimixina B 10.000 UI/mL - embalagem contendo frasco goteador com 10 mL.

VIA OTOLÓGICA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da suspensão otológica contém:
hidrocortisona 10 mg
sulfato de neomicina 5 mg
sulfato de polimixina B 10.000 UI

Excipientes: ácido sulfúrico, álcool cetosteárilico, metilparabeno, laurato de sorbitana, polissorbato 20 e água

10 mg/mL + 5 mg/mL + 10.000 UI/mL

OTOSPORIN®

Farmoquímica S/A

Suspensão Otológica

10 mg/mL + 5 mg/mL + 10.000 UI/mL

Cada mL da suspensão equivale a 31 gotas.

Cada gota contém 0,323 mg de hidrocortisona + 0,162 mg de sulfato de neomicina + 322,6 UI de sulfato de polimixina B.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

OTOSPORIN® é indicado para o tratamento de otites externas, com suspeita ou certeza de infecção bacteriana. A associação dos antibióticos (neomicina e polimixina B) permite uma cobertura adequada para a maioria dos patógenos envolvidos nas infecções do ouvido externo, e a hidrocortisona controla o processo inflamatório, alivia a dor, o ardor e o prurido. O uso de OTOSPORIN® não exclui o tratamento sistêmico concomitante com antibióticos, quando for adequado

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Num grande estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, envolvendo 703 pacientes com idade igual ou superior a 2 anos, foram avaliadas a eficácia e a segurança de três preparações otológicas para tratamento de otite externa difusa, com duração de sete dias. Foram testadas as seguintes preparações: ciprofloxacimo sem hidrocortisona (239 pacientes), ciprofloxacimo-hidrocortisona (236 pacientes), e polimixina B-neomicina-hidrocortisona (228 pacientes). A *Pseudomonas aeruginosa* foi o patógeno mais

Otosporin_AR030714_Bula Profissional de Saúde

Otosporin_AR030714_Bula Profissional de Saúde

22

18

011087

cg

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

comum nos três grupos (67%). A erradicação bacteriológica foi conseguida em mais de 87% dos pacientes com todas as preparações. Todos os tratamentos foram bem tolerados, com taxas similares de eventos adversos relacionados ao medicamento, variando de 5% a 6%. A combinação polimixina B-neomicina-hidrocortisona se mostrou tão eficaz quanto o ciprofloxacino isolado ou associado à hidrocortisona. ⁽¹⁾

Estudos sobre o uso de corticosteroide tópico nas soluções para o ouvido externo indicam que há diminuição do tempo para alívio da dor, justificando a sua utilização. ⁽²⁾

- 1 - Pistorius B *et al.* Prospective, Randomized, Comparative Trial of Ciprofloxacin Otic Drops, With or Without Hydrocortisone, vs. Polymyxin B-Neomycin-Hydrocortisone Otic Suspension in the Treatment of Acute Diffuse Otitis Externa. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 1999;8:387-395.
- 2 - Van Balen FA, Smit WM, Zuilhof NP, Verheij TJ. Clinical efficacy of three common treatment in acute otitis externa in primary care: randomized controlled trial. *BMJ*. 2003 Nov; 22:327 (7425): 1201-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

neomicina

É um antibiótico aminoglicosídeo de largo-espectro que exerce seu efeito bactericida inibindo a síntese de proteínas nas células bacterianas suscetíveis. As espécies Gram-negativas altamente sensíveis consistem em *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus vulgaris*. Dentre os patógenos Gram-positivos inibidos estão *S. aureus* e *E. faecalis*. As cepas de *P. aeruginosa* mostram-se resistentes à neomicina.

polimixina B

É ativa contra uma grande variedade de bacilos Gram-negativos (inclusive *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.), incluindo muitas espécies de enterobactérias (como *E. coli* e *Klebsiella* spp.) e bacilos não fermentadores. Exerce o seu efeito através do aumento da permeabilidade da membrana celular bacteriana, levando à morte da célula. Desta forma, tem sido utilizada na prática clínica no tratamento de infecções graves por bacilos Gram-negativos multirresistentes, como *P. aeruginosa*.

A otite externa, frequentemente causada por *P. aeruginosa*, pode ser curada pela aplicação tópica deste antibiótico. As infecções das orelhas causadas por microrganismos sensíveis à polimixina B respondem à aplicação local do antibiótico. Quando aplicada na pele intacta ou em mucosas, a polimixina B não provoca reações sistêmicas devido à ausência quase completa de absorção. A hipersensibilidade é incomum com a sua aplicação tópica.

hidrocortisona

É considerado um corticosteroide tópico de baixa potência. Entre os seus efeitos anti-inflamatórios está a inibição do processo inicial, tais como edema, deposição de fibrina, dilatação vascular, migração e atividades fagocitárias.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Otite externa causada por fungos
- Infecção da orelha causada pelo vírus do herpes simplex, herpes zoster ou outras viroses locais.
- Perfuração da membrana timpânica, suspeita ou confirmada.
- Oites médias
- História de sensibilidade à canamicina, gentamicina ou outros antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos (devido à possibilidade de sensibilidade cruzada entre estes agentes)
- Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Assim como ocorre com outras associações de antibacterianos e corticosteroides, o uso prolongado de hidrocortisona pode mascarar eventuais efeitos alérgicos produzidos pelos outros componentes ativos de OTOSPORIN®.
- Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem se desenvolver durante o seu uso. O uso prolongado deste medicamento pode resultar em crescimento excessivo de fungos e bactérias não sensíveis à neomicina e à polimixina B.
- Antes de prescrever este medicamento, recomenda-se verificar se o paciente tem alergia a algum medicamento, especialmente se é alérgico a antibióticos aminoglicosídeos (por ex., neomicina, gentamicina, tobramicina, canamicina). Há relatos de sensibilidade cruzada entre os antibióticos dessa classe.
- Devido ao potencial de ototoxicidade e nefrotoxicidade da neomicina, e ao potencial neurotóxico da polimixina B, o uso de OTOSPORIN® em grandes quantidades ou por tempo prolongado não é recomendado, principalmente quando houver maior risco de absorção sistêmica significativa.
- Pacientes com eczema, ulceração de estase venosa ou otite crônica externa podem ter a sensibilidade aumentada à neomicina.
- OTOSPORIN® não deve ser usado por mais de dez dias, a não ser a critério médico.
- Informe imediatamente ao seu médico se houver persistência ou piora dos sintomas após a aplicação de OTOSPORIN®.
- Este medicamento não deve ser aplicado nos olhos, utilize-o apenas na orelha.
- Durante o uso de OTOSPORIN®, é importante manter o ouvido comprometido limpo e seco

- É importante recomendar ao paciente que não use sabão/sabonete na limpeza da orelha comprometida, para evitar possível inativação dos antibióticos

Crianças

Recomenda-se que o uso de corticosteróides tópicos em crianças deva ser restrito a um curto período de tempo e em doses relativamente menores.

Sensibilidade cruzada

Podem ocorrer sensibilização à neomicina durante o uso deste produto, o que poderá comprometer no futuro o uso de outros antibióticos de sua classe (canamicina, gentamicina ou outros antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos).

Gravidez e lactação

Não foram realizados estudos específicos sobre o uso de OTOSPORIN* em pacientes grávidas, nem se tem conhecimento sobre efeitos indesejáveis relacionados ao uso tópico deste medicamento no ouvido durante a gravidez ou o período de lactação. Como regra, preparações tópicas contendo corticosteroide não devem ser aplicadas durante os primeiros três meses da gravidez e, nos demais meses, não devem ser usadas em grande quantidade ou por período prolongado. Devem-se avaliar os benefícios frente aos perigos potenciais ao feto.

Categoria C de risco na gravidez. Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos dispostivos realizados em mulheres grávidas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A associação deste medicamento a outros antibióticos aminoglicosídeos (por ex.: gentamicina e tobramicina) gera um aumento do risco potencial de ototoxicidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

OTOSPORIN* deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), em sua embalagem original.

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

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

Características físicas e organolépticas

Suspensão aquosa de cor branca, homogênea. Livre de partículas estranhas. Olor 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

Modo de usar

- Agite levemente o frasco antes do uso.
- Após a limpeza e secagem da abertura do canal auditivo, o paciente deve deitar-se de lado, com a orelha afetada para cima, para a inserção das gotas. O paciente deve manter-se nesta posição por, no mínimo, trinta segundos, para facilitar a penetração das gotas no meato acústico externo.

Posologia

- Adultos e crianças acima de 12 anos: três gotas de OTOSPORIN* devem ser inseridas na orelha afetada, três a quatro vezes ao dia, por um período de sete a dez dias, ou de acordo com as orientações médicas.
- Crianças de 1 ano a 12 anos: duas gotas de OTOSPORIN* devem ser inseridas na orelha afetada, três a quatro vezes ao dia, por um período de sete a dez dias, ou de acordo com as orientações médicas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram associadas ao tratamento com OTOSPORIN* ou com o uso tópico no ouvido dos constituintes deste medicamento, mas a sua frequência não pôde ser estabelecida:

- dor ou ardor, durante um ou dois minutos após a aplicação;
- perda auditiva, no caso de uso prolongado;
- nova infecção, por fungos ou por outros microrganismos resistentes à neomicina e polimixina B, em casos de uso prolongado ou por períodos repetidos;
- reações alérgicas, como vermelhidão, descamação, erupção cutânea, coceira, urticária, inchaço na face, tosse e dificuldade para respirar.

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 relato de superdose com OTOSPORIN*. Caso surjam sinais ou sintomas de qualquer reação adversa decorrente de uma eventual superdose, o tratamento deverá ser interrompido imediatamente.



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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – Só pode ser vendido com retenção da receita.

MS: J 0390.0154

Farm. Resp.

Dra. Marcia Weiss I Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco 1,

1º andar, salas 101 a 104 e 106 a 108.

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.349.473/0001-58



Fabricado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.349.473/0003-10

Indústria brasileira



Otosporin_AR030714_Bula Profissional de Saúde



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	Verbetes (VP/VS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0512863/14-3	(10458) – Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	0512863/14-3	(10458) – Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Adequação à RDC 472/2009	VP e VS	SUSP OTO CT PR PLAS OFC GOTX 10 ML
28/07/2014		(10451) – Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2014		(10451) – Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	- Advertências e Precauções	VP e VS	SUSP OTO CT PR PLAS OFC GOTX 10 ML

Otosporin_AR030714_Bula Profissional de Saúde

011090
eg



UNIÃO QUÍMICA

FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

TERBUTIL®
sulfato de terbutalina

Solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável 0,5 mg/mL, embalagem contendo 30 ampolas de 1 mL.

USO POR INFUSÃO / SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

Sulfato de terbutalina

Veículo: cloreto de sódio, ácido clorídrico e água para injetáveis

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TERBUTIL é destinado ao tratamento da asma brônquica, bronquite crônica, enfisema e outras pneumopatias que apresentem broncoespasmo. Também é indicado como relaxante uterino no momento do trabalho de parto prematuro não complicado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos demonstram a eficácia e segurança da terbutalina administrada por via subcutânea na dose de 0,5 mg quando comparada à epinefrina subcutânea em pacientes com asma. Depois de controlar os fatores de exposição ao ambiente, 38 pacientes participaram de um estudo duplo-cego e cruzado durante 4 dias. Todos os pacientes apresentaram respostas significativas às duas doses de terbutalina. Com a epinefrina quando comparados com o placebo (o volume de ar expirado em 1 segundo (PEV1) teve um aumento maior que 15%), do que se que a terbutalina e foi eficaz quanto à epinefrina na redução do broncoespasmo e pode ser considerada como medicamento de escolha para o tratamento.

Indicase a terbutalina por via subcutânea nas doses de 0,25 mg a 0,3 mg em cada 12 a 15 minutos (6) eficaz no tratamento da asma refratária em pacientes pediátricos. A dose total chegou a 4,8 mg em 6 horas e 10 mg em um período de 24 horas.²

Quarenta pacientes foram tratadas com doses de 0,05 mg de sulfato de terbutalina. Para controlar o aumento periódico das crises, um infusão contínua por via subcutânea na dose de 0,05 mg de sulfato de terbutalina em 250 mL de solução de cloreto de sódio foi administrado regularmente. Quarenta e quatro pacientes tiveram a gestação concluída com mais de 36 semanas, 10 horas de parto entre 35 e 36 semanas. O prolongamento da gestação continuou com mais de 36 semanas, 4 fetos a parto entre 35 e 36 semanas. Cerca de 78% chegaram à gestação e a média da idade foi de 21,3 dias. A terbutalina mostrou-se segura quando administrada por via endovenosa na dose de 1 a 5 mg/kg/min em crianças com asma aguda severa, nos parâmetros de frequência cardíaca, pressão arterial e eletrólitos sanguíneos.¹

Estudo detectou 98% de sucesso no uso de terbutalina como relaxante uterino em trabalho de parto prematuro³, sendo segura e eficaz na dose de 0,25 mg.⁴

União Química Farmacêutica Nacional S.A.

Solução injetável

0,5 mg/mL

Referências bibliográficas

1. H.J. Schwartz, J.J. Tunleim, A.R. Goldstein. Acute effects of terbutaline and epinephrine on asthma double-blind crossover placebo study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 58, Issue 4, 1976, Pages 516-522.
2. Tipton WR & Nelson HS: Frequent parenteral terbutaline in the treatment of status asthmaticus in children. *Ann Allergy* 1987; 58: 252-256.
3. Adkins RT, Van Hooydonk JE, Bressman PL, et al. Prevention of preterm death: early detection and aggressive treatment with terbutaline. *South Med J* 1993; 86: 157-164.
4. Manuella Kambhapalli, S. Nishani S. Upadhyayulu. Safety of intravenous terbutaline in acute severe asthma: a retrospective study. *Acta Paediatrica*. Volume 94, Issue 9, Pages 1214 – 1217. Published Online: 2 Jan 2007
5. Shekarloo, A.; Mendez-Bauer, C.; Cook, V.; Fresse, U. Terbutaline (intravenous bolus) for the treatment of acute intrapartum fetal distress. *Obstetric Anaesthesia Digest*: October 1989 - Volume 9 - Issue 3 - pg 141-142

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A terbutalina é uma amina simpatomimética sintética que tem o nome químico sulfato álcool (alfa-(1-(2-(3,5-dihidrobenzil) etilamino) etil)amino) isoproterenol e isobetairina, pois apresenta um grupo butil terciário no átomo de nitrogênio. Este grupo aparentemente evita a ativação da monoamina oxidase que ocorre com os outros medicamentos. Além disso, essa substituição permite uma duração maior do efeito (4 a 5 horas) e apresenta menor efeito brônquico do que outros cardíacos.

A terbutalina é um agonista adrenérgico que estimula predominantemente os receptores beta-2, produzindo relaxamento do músculo liso brônquico, inibição do excreta causado por mediadores endógenos, aumento do movimento mucociliar e relaxamento do músculo interno.

Acredita-se que os efeitos farmacológicos de todos os agonistas beta-adrenérgicos são causados pela ativação da adenil ciclase que catalisa a conversão de ATP para AMP-cíclico. O AMP-cíclico causa um leve relaxamento muscular.

A terbutalina tem sido largamente usada por muitos anos para promover alívio do broncoespasmo sem alteração da frequência de qualquer área de preocupação.

Farmacocinética

Absorção

Após a injeção subcutânea, o efeito broncodilatador se inicia dentro de 5 a 15 minutos e o efeito relaxante é alcançado dentro de 30 minutos.

746

011091
cg

Metabolismo e excreção
A tebutalina é metabolizada principalmente por conjugação com sulfato conjugado, não sendo formados metabólitos ativos. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 16 horas. Após a administração oral, cerca de 90% da tebutalina é excretada pelas fezes em 48-96 horas, sendo 60% de tebutalina não metabolizada. O maior ciclo févico da tebutalina é igual ao maior ciclo de outros agonistas beta-2.

4. CONTRAINDICAÇÕES
TERBUTIL é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Gravidez e trabalho de parto
TERBUTIL é contraindicado em casos de infecção intramamária, pré-eclâmpsia grave, placenta prévia, hemorragia pós-parto de qualquer etiologia, compressão do cordão umbilical ou qualquer outra condição da mãe em do que contraindique o prolongamento da gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais
Como para todos os agonistas beta-2, deve-se observar pacientes com tireotoxicose e pacientes com distúrbios cardiovascularres graves, como cardiomiopatia hipertrofica, isquemia cardíaca, insuficiência ou insuficiência cardíaca grave.
Este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com problemas de cardíacos, de tireoide, diabetes, ou histórico de ulcères.

Devido ao risco de hipotensão recomenda-se realizar testes de glicose sanguínea em pacientes diabéticos.
Hipocalcemia potencialmente séria pode resultar da terapia com agonistas beta-2.
Devem ser tomados cuidados especiais em pacientes com asma aguda grave, pois o risco associado pode ser aumentado por hipoxia.

Este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de dor forte no tórax (angina), doença cardíaca, problemas no ritmo cardíaco, pressão alta ou problemas de circulação.
Tratamentos com outros medicamentos podem afetar os níveis de potássio no sangue, que deve ser monitorados (ver item "6. Interações medicamentosas").
Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários.

Gravidez e amamentação
Não foram relatados efeitos teratogênicos em humanos e em animais, entretanto recomenda-se cuidado durante o primeiro trimestre da gravidez.
A tebutalina (princípio ativo do TERBUTIL) passa para o leite materno, entretanto, nas doses terapêuticas, a influência na criança não é provável.
Como para qualquer outro medicamento, este somente deve ser usado durante a gravidez e amamentação se, a critério médico, os benefícios superarem os possíveis riscos.

Categoria de risco: B
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso em crianças
Apesar das doses terapêuticas para crianças com menos de 12 anos já terem sido estabelecidas, ainda estão sendo realizados estudos para confirmação da eficácia e da segurança do medicamento nesta faixa etária.

Uso em pacientes idosos
Não há recomendações especiais relacionadas com a idade do paciente.

Dirigir veículos ou operar máquinas
TERBUTIL não afeta a habilidade de operar máquinas ou dirigir veículos.
Este medicamento pode causar tontura.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Betabloqueadores, especialmente os não seletivos, podem inibir parcial ou totalmente os efeitos dos agonistas beta-2.
A solução injetável de sulfato de tebutalina não deve ser misturada com soluções alcalinas (pH > 7,2).
Hipocalcemia (diminuição do potássio no sangue) pode resultar de terapia com agonistas beta-2, e pode ser potencializada com tratamento concomitante com derivados de xantina, esteróides e diuréticos.

Interação medicamento-medicação
O uso concomitante de antagonistas do receptor beta-adrenérgico (p. ex., atenolol, propranolol) e agonista beta-2 (tebutalina) pode causar bradicardia severa e diminuição da eficácia do agonista beta-2.
O uso concomitante em com menos de 2 semanas de intervalo de inibidores da MAO (p. ex.: isocarboxazida, fenelzina) com tebutalina pode causar aumento no risco de efeitos adversos cardiovascularres. A fluoxetina (inibidor da MAO) também pode causar emergência ou urgência hipertensiva.
A succinilcolina utilizado juntamente com a tebutalina pode causar aumento do bloqueio neuromuscular da succinilcolina.
A combinação de teofilina e tebutalina ocasionalmente pode reduzir os níveis de teofilina.

Interação em exames laboratoriais
Podem ocorrer hipocalcemia e hipocalcemia.
O uso de tebutalina concomitantemente com tobeoguano 1123 pode resultar em falso negativo em exames de inquirir

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Após aberto válido por 12 horas. Não armazenar ou reutilizar o produto após aberto.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não usar o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: solução incolor, límpida e isenta de partículas estranhas visíveis.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
TERBUTIL pode ser utilizado por via subcutânea ou por inalação, conforme indicação terapêutica.

Via subcutânea
- Adultos: 0,5 ml, a 1 ml, por via subcutânea, até o máximo de quatro vezes ao dia.
- Crianças: 1/4 a 1/2 da dose do adulto, a critério médico.
A dose de 0,5 mg não deve ser excedida em um período de 4 horas.

- Trabalho de parto prematuro: as doses de TERBUTIL devem ser individualizadas, tomando-se em consideração a supressão das contrações uterinas; aumento da frequência cardíaca e alterações na pressão sanguínea, que são fatores limitantes do uso de beta-2 estimulantes nesta indicação. Esses parâmetros deverão ser cuidadosamente controlados durante a administração do medicamento.

Via inalação
Dilar 5 mg (10 ampolas) em 1 000 ml de soro glicosado 5% (a solução preparada contém 5 mcg/ml) e administrar cuidadosamente a uma velocidade de 20 a 30 gotas/minuto.
A solução preparada deve ser utilizada dentro de 12 horas.

TERBUTIL não deve ser diluído em soluções alcalinas (pH > 7,0).
Solução salina deve ser evitada, pois pode aumentar o risco de edema pulmonar. Se a solução salina for que ser usada, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado.
TERBUTIL pode ser adicionado a soluções de inalação em garrafas de vidro ou bolsas plásticas de PVC.

Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários.
9. REAÇÕES ADVERSAS
A intensidade das reações adversas depende da dosagem e da via de administração. A interrupção da dose final frequentemente reduz as reações adversas.

As reações adversas relatadas são todas características das aminas simpatomiméticas, como: tremor, nervosismo, palpitação, dor de cabeça, câmbios insulares: náusea ou boca seca, distúrbios do sono e de comportamento (p. ex.: agitação, hiperatividade e inquietude). A maioria desses efeitos, quando ocorrem, reverte espontaneamente dentro das duas primeiras semanas de tratamento.
Podem ocorrer efeitos adversos mais graves como: exantema e urticária; reação alérgica (coceira e urticária); inchaço nas mãos ou face; inchaço no fechamento na boca ou garganta; sensação de aperto no peito, dificuldade ao respirar; dor no tórax com batimento cardíaco rápido, vibrante ou irregular; lombara, sonolência ou desmaio; dor, vermelhidão ou inchaço debaixo do pole onde a injeção foi administrada; convulsões.

Quando são usadas altas doses do medicamento durante o tratamento de parto prematuro, as mães diabéticas podem desenvolver hiperglicemia e acidose láctica. Nesses pacientes deve-se monitorar a glicose e o balanço ácido-básico.
Altas doses de estimulante beta-2 podem causar hipocalcemia como resultado da redistribuição de potássio, mas geralmente não necessita de tratamento.
Foram relatados casos de edema pulmonar com o tratamento de parto prematuro. Também foi descrito um aumento da tendência ao sangramento em cesáreas.

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

10. SUPERDOSE
Sintomas
Os possíveis sinais e sintomas da superdose são: náusea, vômito, hipertermia, cefaleia, diáforese, palpitação, ansiedade, tremor, câmbios musculares, palpitação e arritmia. Pode ocorrer queda da pressão sanguínea.
Em casos mais graves de superdose os possíveis sinais e sintomas são: convulsões, derame, edema pulmonar, cianose, isquemia ou infarto do miocárdio, distúrbios, acidose, hipocalcemia e necrose tecidual.
Hiperglicemia e acidose láctica podem ocorrer.

Agonistas beta-2 podem causar hipocalcemia como resultado de redistribuição de potássio e geralmente não requer tratamento.
Tratamento
Normalmente, nenhum tratamento é requerido em caso de superdose.
Se houver suspeita de que quantidades significativas de tebutalina tenham sido ingeridas, as seguintes medidas devem ser levadas em consideração: lavagem gástrica ou em vômito, ativado.
Deve-se determinar o balanço ácido-básico, glicemia e eletrólitos. Monitorar o ritmo cardíaco e a pressão sanguínea.
O melhor suporte para a superdose com sulfato de tebutalina é um suporte beta-bloqueador, como metoprolol, porém drogas beta-bloqueadoras de beta-receptores devem ser usadas com precaução em pacientes com história de bradicardia.

Deve-se administrar um expansor de volume se a redução da resistência vascular periférica inalar pelo beta-2 contribuir significativamente para a queda da pressão sanguínea.
Quando a superdose ocorre em trabalho de parto prematuro, deve-se evitar edema pulmonar. Neste caso, uma dose normal de um diuretico (como furosemida) deve ser aplicada cuidadosamente.
Caso ocorra aumento na tendência ao sangramento em cesáreas deve-se administrar heparinização adequada.

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497.1176

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cui, Luiz, Tenório de Brito, 99
 Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-400
 CNPJ: 00.663.981/0001-18
 Indústria Brasileira

Farma. Resp.: Florentino de Jesus Keencas
 CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fábril:

Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 1.550
 Bairro São Cristóvão
 Ponso Alegre – MG – CEP: 37550-000
 CNPJ: 00.663.981/0005-41
 Indústria Brasileira

Embalado por:

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda
 Av. Ibirama, 318
 Bairro Jardim Princesita
 Taboão da Serra – SP – CEP: 06785-300
 CNPJ: 19.126.695/0001-04
 Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



**Histórico de Alteração para Bula
 Anexo B**

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	Verbo (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
05/05/2016	Gerado no momento do processamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de embalagem de bula – RDC 6012	12/01/2016	115465016-1	10136 – SIMILAR – Inclusão de embalagem secundária	14/03/2016	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 0,9 mg/mL
28/10/2015	0946879/15-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de embalagem de bula – RDC 6012	28/10/2015	0946879/15-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de roto de bula – RDC 6012	28/10/2015	Patronizações IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS SÃO MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 10. SUPERDOSE	VP VPS	Solução injetável 0,9 mg/mL

011093
 89

[Handwritten signatures and marks]

18/06/2014	0483761/14-4	18/05/2014	18/06/2014	18/06/2014	Dizeres Legais	VP VFS	Solução ophtalmica 0,5 mg/mL
05/06/2014	0445551/14-2	05/05/2014	05/06/2014	05/06/2014	Composicao	VPS	Solucao injetavel 0,5 mg/mL
10/04/2014	0271449/14-3	10/04/2014	10/04/2014	10/04/2014	Versao inicial	VP VFS	Solucao injetavel 0,5 mg/mL

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

749

011095
Cg



MASFEROL
sulfato ferroso

APRESENTAÇÕES

Linha Hospitalar:

- Solução Oral (68 mg/mL):** Sem apresentação comercializada.
- Solução Oral (125 mg/mL):** Caixa contendo 100 frascos com 30 mL cada.
- Xarope (25 mg/mL):** Caixa contendo 30 frascos com 100 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

- Solução Oral 68 mg/mL:** Crianças que pesam a partir de 20,5 Kg e para adultos.
- Solução Oral 125 mg/mL:** Crianças que pesam a partir de 18,84 Kg e para adultos.
- Xarope 25 mg/mL:** Crianças que pesam a partir de 12,56 Kg.

COMPOSIÇÃO

MASFEROL solução oral (68 mg/mL):

Cada mL contém:
 sulfato ferroso heptaidratado.....68 mg (equivalente a 13,668 mg de ferro).
 Excipientes.....q.s.p..... 1 mL.
 (sacarose, sacarina, ciclamato de sódio, metilparabeno, propilparabeno, ácido cítrico anidro, aroma de caramelo, corante caramelo e água purificada).

CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

ADULTOS	IDR	CRIANÇAS A PARTIR DE 20,5 Kg	IDR (PARA CRIANÇAS DE 1 a 6 ANOS)	IDR (PARA CRIANÇAS DE 7 a 10 ANOS)
30 gotas (1,5 mL) três vezes ao dia = 61,5 mg de ferro/dia	439,28 % IDR	20 gotas (1 mL) três vezes ao dia = 41,004 mg de ferro/dia	683,4% IDR	455,6% IDR

MASFEROL

sulfato ferroso

Natulab Laboratório SA.

Solução Oral
 68 mg/mL
 125 mg/mL

Xarope
 25 mg/mL



Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.

Natulab
Laboratório Farmacêutico

MASFEROL solução oral (125 mg/mL):

Cada mL (20 gotas) contém:
sulfato ferroso heptaidratado.....125 mg (equivalente a 25,125 mg de ferro).

Excipientes.....q.s.p..... 1 mL.

(ácido cítrico anidro, sacarose, sorbato de potássio, propilenoglicol, sorbitol, corante caramelo, aroma de damasco, aroma de laranja e água purificada).

CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

ADULTOS	IDR	CRIANÇAS A PARTIR DE 18,84 Kg	IDR (PARA CRIANÇAS DE 1 a 6 ANOS)	IDR (PARA CRIANÇAS DE 7 a 10 ANOS)
25 gotas (1,25 mL) duas vezes ao dia = 63 mg de ferro/dia	450 % IDR	15 gotas (0,75 mL) duas vezes ao dia = 37,68 mg de ferro	628% IDR	418,66% IDR

MASFEROL xarope (25 mg/mL):

Cada mL contém:
sulfato ferroso heptaidratado.....25 mg (equivalente a 5,025 mg de ferro).

Excipiente.....q.s.p..... 1 mL.

(sulfato ferroso heptaidratado, ácido fosfórico, sacarose, metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, sorbato de potássio, sacarina sódica, álcool etílico, ácido cítrico, corante caramelo, aroma de guaraná, aroma de mirra, aroma de cravo da Índia, aroma de noz moscada, aroma de baunilha escura, aroma de caramelo e água purificada).

CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

ADULTOS	IDR	CRIANÇAS A PARTIR DE 12,56 Kg	IDR (PARA CRIANÇAS DE 1 a 6 ANOS)	IDR (PARA CRIANÇAS DE 7 a 10 ANOS)
1 colher das de chá (5 mL) 2	358,93 % IDR	1 colher das de chá (5 mL) 1 vez ao	418,75% IDR	279,16% IDR

Natulab
Laboratório Farmacêutico

vezes ao dia = 50,25 mg de ferro/dia	dia = 25,125 mg de ferro/dia	
--------------------------------------	------------------------------	--

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

MASFEROL é um Suplemento Mineral que deve ser utilizado por pacientes portadores de anemia. Indicado como auxiliar no tratamento das anemias carenciais.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MASFEROL é um medicamento que possui o sulfato ferroso em sua composição, o qual fornece ions de ferro ao organismo, necessários na formação dos glóbulos vermelhos. Em pacientes anêmicos, a diminuição de glóbulos vermelhos é facilmente detectada. A anemia ferropriva é aquela que mais prevalece. O ferro é um nutriente essencial para a vida e atua, principalmente, na síntese (fabricação) das células vermelhas do sangue e no transporte do oxigênio para todas as células do corpo. Nas crianças, a principal causa de anemia ferropriva é o aumento da demanda de ferro e sua ingestão insuficiente. Nos adultos, a causa mais comum de anemia ferropriva é a perda crônica de sangue, sendo que nas mulheres esta perda é observada pelo sangramento menstrual. Os sinais e sintomas da carência de ferro são inespecíficos, necessitando-se de exames de sangue laboratoriais para que seja confirmado o diagnóstico de anemia ferropriva. A carência de ferro, mesmo antes de suas manifestações hematológicas, provoca um acometimento sistêmico com repercussões na imunidade e resistência a infecções.

3. CONTRAINDICAÇÕES

MASFEROL é contraindicado em caso de tuberculose ativa, úlcera gastroduodenal, gastroenterite, hepatite, insuficiência hepática, hemocromatose e hemossiderose, intolerância gástrica ao ferro. Pacientes com reconhecida hipersensibilidade ao sulfato ferroso ou a qualquer outro componente do produto (ver item composição) também devem evitar o uso do produto.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

011098
g

g

g

g

g

g

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Deve-se ter cautela na administração de MASFEROL a pacientes que possam desenvolver uma sobrecarga de ferro, bem como aqueles com hemocromatose, anemia hemolítica ou aplasia eritrocitária. No caso de falha na resposta ao tratamento, devem ser investigadas outras causas de anemia.

Gravidez e lactação: não convém usar ferro durante o primeiro trimestre de gravidez. Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este produto apresenta categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Interferência em exames:

A concentração plasmática da bilirrubina revela-se falsamente elevada; o cálcio plasmático falsamente diminuído; o exame de sangue oculto nas fezes torna-se difícil, pois o ferro escurece as fezes. Desta forma, sugere-se interromper o uso do produto alguns dias antes de realizar exames.

MASFEROL 68 mg/mL contém SACAROSE.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O ferro forma quelatos com as tetraciclínicas, diminuindo-se a absorção de ambas. A absorção de ferro é menor na presença de penicilinas e antiácidos. Pelas interações potenciais, convém separar por várias horas a administração de ferro e outros fármacos.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o prazo de validade indicado na embalagem.

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.

Características físicas e organolépticas:

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Líquido de coloração castanha escura e odor de caramelo com ervas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O medicamento deve ser administrado por via oral.

MASFEROL solução oral (68 mg/mL): Crianças a partir de 20,5 Kg: 20 gotas, 3 vezes ao dia.

Adultos: 30 gotas, 3 vezes ao dia.

MASFEROL solução oral (125 mg/mL): Crianças a partir de 18,84 Kg: 15 gotas, 2 vezes ao dia.

Adultos: 25 gotas, 2 vezes ao dia.

As gotas do medicamento deverão ser ingeridas puras, sem necessidade de misturá-las com água.

MASFEROL xarope (25mg/mL): Crianças a partir de 12,56 Kg: 1 colher das de chá (5 mL), 1 vez ao dia.

Adultos: 1 colher das de chá (5 mL), 2 vezes ao dia.

8. REAÇÕES ADVERSAS

A intolerância aos preparados orais de ferro ocorre principalmente em função da quantidade de ferro solúvel presente no trato gastrointestinal e de fatores psicológicos. Alguns sintomas que se manifestam são: azia e queimação no estômago, náuseas, vômitos, mal-estar gástrico superior, constipação e diarreia. Com doses mais altas, são comuns: náuseas, dor abdominal, mal estar gástrico, constipação, diarreia, fezes escuras causadas pelo ferro e hemocromatose (doença genética que ocorre devido a uma predisposição para a absorção excessiva de ferro na alimentação).

9. SUPERDOSAGEM

A dose segura para o ferro é de 65 mg/dia para pacientes adultos e, para crianças, 2,0 mg/kg de peso até o limite de 50 mg/dia. Acima destes valores, recomenda-se utilizar o produto somente sob prescrição médica.

Em caso de superdosagem, recomenda-se suspender o uso e procurar orientação médica.

011097
cg

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0004

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CREF/BA nº3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/11/2015.

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



Anexo B
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. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula:	Verções (VPA/PS)	Apresentações relacionadas
03/07/2015	0590405/15-6	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	03/07/2015	0590405/15-6	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	03/07/2015	1ª substituição no bolão eletrônico	Bulas para Paciente (VPS)	Solução Oral Sulfato Ferroso 68 mg/mL e 125 mg/mL. Xarope Sulfato Ferroso 25mg/mL.
25/11/2015	1027261/15-5	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Apresentação de Bula - RDC 60/12	25/11/2015	1027261/15-5	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Apresentação de Bula - RDC 60/12	25/11/2015	Apresentação Composição (25 mg/mL e 125 mg/mL)	Bulas para o Paciente (VPS)	Solução Oral Sulfato Ferroso 68 mg/mL, 125 mg/mL. Xarope Sulfato Ferroso 25mg/mL.

MASFEROL

sulfato ferroso heptaidratado.

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido Revestido

APRESENTAÇÕES

Linha Hospitalar: Caixa contendo 500 comprimidos revestidos.

MASFEROL

sulfato ferroso

Natulab Laboratório SA.

Comprimido revestido

Sulfato Ferroso Heptaidratado 199,13 mg (equivalente a 40 mg de ferro)

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido contém:

Sulfato Ferroso Heptaidratado.....199,13 mg (equivalente a 40 mg de ferro)
Excipiente q.s.p*.....1 comprimido revestido

*(lactose, celulose microcristalina, copovidona, crospovidona, estearato de magnésio, copolímero de polivinil, álcool-polietilenoglicol, dióxido de titânio, talco, corante vermelho, corante amarelo e água purificada).

CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

MASFEROL SULFATO FERROSO 199,13 mg/comp

ADULTOS E PEDIÁTRICO DE 7 ANOS	ACIMA DE 7 ANOS	IDR* (ADULTO)	IDR* (PARA CRIANÇAS DE 7 a 10 ANOS)
1 comprimido ao dia = 40 mg de ferro/dia		285,89%	444,72%

*IDR – Ingestão Diária Recomendada, conforme RDC 269/05 – ANVISA

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

I. INDICAÇÕES

MASFEROL é um Suplemento Mineral que deve ser utilizado por pacientes portadores de anemia. Indicado como auxiliar no tratamento das anemias carenciais.

2. RESULTADOS DE EFICACIA

A administração diária de ferro e a administração duas vezes por semanas foram igualmente eficazes no aumento das taxas de hemoglobina (Hb) em meninas na adolescência que tiveram anemia leve, moderada ou grave. Em um ensaio clínico randomizado, 203 adolescentes anêmicas (13 a 15 anos de idade) foram estratificadas em três grupos de acordo com o nível de hemoglobina. Foram então randomizadas para receber 60mg de ferro ou 0,5mg de ácido fólico diariamente ou duas vezes por semana durante 12 semanas. A Hb aumentou de forma constante em todos os grupos. Por 12 semanas, todas as meninas levemente e gravemente anêmicas tinham alcançado níveis normais de Hb. Durante o estudo, a dor abdominal foi experimentada por 41% das meninas do grupo da administração diária e por 5% das pessoas no grupo tratado duas vezes por semana. Para náuseas os resultados foram de 11% vs 1%, e para o vômito, 6% vs 0%, respectivamente.

SHOBHA S & SHARADA D: Efficacy of twice weekly iron supplementation in anemic adolescent girls. Indian Pediatr 2003; 40:1186-1190.

A suplementação com ferro por via oral estimula a produção de células vermelhas do sangue (RBC) e hemoglobina (Hb) em doadores de sangue autólogos em comparação com o placebo durante o estágio pré-operatório. Pelo menos 21 dias antes da cirurgia eletiva, 108 pacientes sem deficiência férrea que queriam doar sangue para eventual utilização durante a cirurgia foram randomizados para receber comprimidos de placebo mais infusão de placebo, comprimidos de 285,6 miligramas (mg) de ferro elementar / dia mais infusão de placebo, ou a mesma dose de ferro por dia, mais infusões complexo férreo, proporcionando 102,5 mg de ferro elementar. A suplementação com ferro oral estimulou a produção de pré-operatória de Hb em 63% e de glóbulos vermelhos em 50%. A administração de ferro por via oral mais intravenosa resultou em pouco benefício. As concentrações séricas de ferritina foram maiores nos indivíduos tratados com ferro oral e intravenoso do que naqueles que receberam ferro oral sozinho, mas isto não foi, aparentemente, utilizado para a eritropoiese.

KASPER SM, LAZANSKY H, STARK C, et al: Efficacy of oral iron supplementation is not enhanced by additional intravenous iron during autologous blood donation. Transfusion 1998; 38:764-770.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MASFEROL é um medicamento que possui o Sulfato Ferroso em sua composição, o qual fornece íons de ferro ao organismo, necessários na formação dos glóbulos vermelhos. Em pacientes anêmicos, a diminuição de glóbulos vermelhos é facilmente detectada. A anemia ferropriva é aquela que mais prevalece. O ferro é um nutriente essencial para a vida e atua, principalmente, na síntese (fabricação) das células vermelhas do sangue e no transporte do oxigênio para todas as células do corpo. Nas crianças, a principal causa de anemia ferropriva é o aumento da demanda de ferro e sua ingestão insuficiente. Nos adultos, a causa mais comum de anemia ferropriva é a perda crônica de sangue, sendo que nas mulheres esta perda é observada pelo sangramento menstrual. Os sinais e sintomas da carência de ferro são inespecíficos, necessitando-se de exames de sangue laboratoriais para que seja confirmado o diagnóstico de anemia ferropriva. A carência de ferro, mesmo antes de suas manifestações hematológicas, provoca um acometimento sistêmico com repercussões na imunidade e resistência a infecções.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tuberculose ativa, úlcera gastroduodenal, gastroenterite, hepatite, insuficiência hepática, hemocromatose e hemossiderose, intolerância gástrica ao ferro. Pacientes com reconhecida hipersensibilidade ao Sulfato Ferroso ou a qualquer outro componente do produto (ver item composição) também devem evitar o uso do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deve-se ter especial cuidado em pacientes que possam desenvolver uma sobrecarga de ferro, bem como aqueles com hemocromatose, anemia hemolítica ou aplasia eritrociária. No caso de falha na resposta ao tratamento, devem ser investigadas outras causas de anemia.

Gravidez e lactação: não convém usar ferro durante o primeiro trimestre de gravidez. Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este produto apresenta categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

INTERFERÊNCIA EM EXAMES



A concentração plasmática da bilirrubina revela-se falsamente elevada; o cálcio plasmático falsamente diminuído; o exame de sangue oculto nas fezes torna-se difícil, pois o ferro escurece as fezes. Desta forma, sugere-se interromper o uso do produto alguns dias antes de realizar exames.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO:

Comprimido: 199,13 mg: indicado para crianças acima de 7 anos e para adultos.

Não existem recomendações específicas para o uso de MASFEROL em pacientes idosos, devendo ser levado em consideração os estados gerais do paciente.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

O ferro forma quelatos com as tetraciclínicas, diminuindo-se a absorção de ambas. A absorção de ferro é menor na presença de penicilinas e antiácidos. Pelas interações potenciais, convém separar por várias horas a administração de ferro e outros fármacos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (15 a 30° C). Proteger 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.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MASFEROL é apresentado na forma farmacêutica comprimido revestido.

Adultos e Pediátrico acima de 7 anos: 1 comprimido ao dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A intolerância aos preparados orais de ferro ocorre principalmente em função da quantidade de ferro solúvel presente no trato gastrointestinal e de fatores psicológicos. Alguns sintomas que se manifestam são: azia e queimação no estômago, náuseas, vômitos mal-estar gástrico superior, constipação e diarreia. Com doses mais altas, são comuns: náuseas, dor abdominal, mal estar gástrico, constipação, diarreia, fezes escuras

causadas pelo ferro e hemocromatose (doença genética que ocorre devido a uma predisposição para a absorção excessiva de ferro na alimentação).

10. SUPERDOSAGEM

Altas doses do fármaco promovem alterações gastrointestinais (vômitos, náuseas, diarreias) e cardiovasculares como hipotensão podendo levar ao choque e coma. Toxicidade severa ocorre após ingestão de quantidade superior a 0,5 g de ferro, ou 2,5 g de Sulfato Ferroso.

O tratamento da intoxicação aguda consiste na remoção do ferro do trato gastrointestinal, por lavagem gástrica ou induzindo vômito, associado a tratamento sintomático e terapia corretiva para os efeitos sistêmicos, como acidose e choque. A desferoxamina é o agente quelante de escolha para o tratamento da superdose por ferro.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0004

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CRF/BA nº3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H. nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/06/2012.

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.





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 ¹⁾	Versões (VP/VS)	Apresentações relacionadas
19/02/2016	-	10461 - ESPECÍFICO - Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	19/02/2016	-	10461 - ESPECÍFICO - Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	19/02/2016	1º submissão no sistema eletrônico	Bulas para o Paciente (VFS)	Comprimido revestido Sulfato Ferroso 199,13 mg/ml.

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

011103
B



ADULTOS	IDR	CRANÇAS A	kg	20 gotas (1 mL) três vezes ao dia = 41,004 mg de ferro/dia	30 gotas (1,5 mL) três vezes ao dia = 61,5 mg de ferro/dia
IDR (PARA CRIANÇAS DE 7 a 10 ANOS)	IDR (PARA CRIANÇAS DE 1 a 6 ANOS)	455,6% IDR	683,4% IDR		

CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

amido, aroma de caramelo, corante caramelo e água purificada)
(sacarose, sacarina, ciclamato de sódio, metilparabeno, propilparabeno, ácido cítrico)
Excipientes: q.s.p. 1 mL
sulfato ferroso heptaidratado 68 mg (equivalente a 13,668 mg de ferro)

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:
MASFEROL solução oral (68 mg/mL):
Xarope 25 mg/mL: Cranças que pesam a partir de 12,56 Kg
Solução Oral 125 mg/mL: Cranças que pesam a partir de 18,84 Kg e para adultos
Solução Oral 68 mg/mL: Cranças que pesam a partir de 20,5 Kg e para adultos

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO

APRESENTAÇÕES
Linha Hospitalar:
Solução Oral (68 mg/mL): Sem apresentação controlada
Solução Oral (125 mg/mL): Caixa contendo 100 frascos com 50 mL cada
Xarope (25 mg/mL): Caixa contendo 50 frascos com 100 mL

MASFEROL
sulfato ferroso
Laboratório Farmacológico
Natulab

MASFEROL
sulfato ferroso
Nanulab Laboratório SA.
Solução Oral
68 mg/mL
125 mg/mL
Xarope
25 mg/mL

Natulab
Laboratório Farmacológico

ast

Handwritten signatures and initials.



4. ADVERTÊNCIAS E PRECAU

deverem evitar o uso do produto.
ferroso ou a qualquer outro componente do produto (ver item composição) também intolerância gástrica ao ferro. Pacientes com conhecida hipersensibilidade ao sulfato
gastrointestinal, hepática, insuficiência hepática, hemorragias e hemossiderose
MASFEROL é contraindicado em caso de tuberculose ativa, diarreia gastroenteral.

3. CONTRAINDICAÇÕES

infecções.
provoa um acometimento sistêmico com repercussões na imunidade e resistência a
ferrosa. A cartinha de ferro, mesmo antes de suas manifestações hematológicas,
de exames de sangue laboratoriais para que seja confirmado o diagnóstico de anemia
monstrual. Os sinais e sintomas da cartinha de ferro são inespecíficos, necessitando-se
crônicas de sangue, sendo que nas mulheres esta perda é observada pelo sangramento
ingestão insulínica. Nos adultos, a causa mais comum de anemia ferropriva é a perda
crônicas, a principal causa de anemia ferropriva é o aumento da demanda de ferro e sua
deletada. A anemia ferropriva é aquela que mais prevalece (1 ferro) é um nutriente
essencial para a vida e sua principal função, na síntese (fabricação) das células
vermelhas do sangue e no transporte do oxigênio para todas as células do corpo. Nas
MASFEROL é um medicamento que possui o sulfato ferroso em sua composição e
2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

de anemia. Indicado como auxiliar no tratamento das anemias carenciais
MASFEROL é um Suplemento Mineral que deve ser utilizado por pacientes portadores
1. INDICAÇÕES

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

vezes ao dia =	50,25 mg de	ferro/dia
dia = 25,125 mg de	ferro/dia	

Natulab

ADULTOS	IDR	CRINANÇAS A	CRINANÇAS DE 1 a 6 ANOS)	IDR (PARA	IDR (PARA
1 colher das de chá (5 mL) 2	358,97	1 colher das de chá (5 mL) 1 vez ao	418,75% IDR	279,16% IDR	
		12,56 Kg			

CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

Cada ml contém:
sulfato ferroso heptaidratado.....25 mg (equivalente a 5,025 mg de ferro).
Excipientes:..... 1 mL.
propilparabeno, propilglicol, sorbitol de potássio, sacarose, álcool etílico,
ácido cítrico, corante caramelo, aroma de guaraná, aroma de mirra, aroma de crovo da
Inda, aroma de noz moscada, aroma de baunilha escura, aroma de caramelo e água
particada)

ADULTOS	IDR	CRINANÇAS A	CRINANÇAS DE 1 a 6 ANOS)	IDR (PARA	IDR (PARA
25 gotas (1,25 mL)	450	15 gotas (0,75 mL)	628% IDR	418,66% IDR	

CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

Cada ml, (20 gotas) contém:
sulfato ferroso heptaidratado.....125 mg (equivalente a 25,125 mg de ferro).
Excipientes:..... 1 mL.
ácido cítrico anidro, sacarose, sorbitol de potássio, propilglicol, sorbitol, corante
caramelo, aroma de damasco, aroma de laranja e água particada)

Natulab

(Handwritten signatures and initials)



Natulab

Natulab

Líquido de coloração castanha escura e odor de caramelo com ervas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O medicamento deve ser administrado por via oral

MASFEROL solução oral (68 mg/mL): Crianças a partir de 20,5 Kg: 20 gotas, 3 vezes ao dia.

Adultos: 30 gotas, 3 vezes ao dia.

MASFEROL solução oral (125 mg/mL): Crianças a partir de 18,84 Kg: 15 gotas, 2 vezes ao dia.

Adultos: 25 gotas, 2 vezes ao dia.

As gotas do medicamento deverão ser ingeridas puras, sem necessidade de misturá-las com água.

MASFEROL xarope (25mg/mL): Crianças a partir de 12,56 Kg: 1 colher das de chá (5 mL), 1 vez ao dia.

Adultos: 1 colher das de chá (5 mL), 2 vezes ao dia

8. REAÇÕES ADVERSAS

A intolerância aos preparados orais de ferro ocorre principalmente em função da quantidade de ferro solúvel presente no meio gastrointestinal e de fatores psicológicos.

Alguns sintomas que se manifestam são: zozima e queimadura no estômago; náuseas, vômitos, mal-estar gástrico superior, constipação e diarreia. Com doses mais altas, são comuns: náuseas, dor abdominal, mal-estar gástrico, constipação, diarreia, fezes escuras causadas pelo ferro e hemocromatose (doença genética que ocorre devido a uma predisposição para a absorção excessiva de ferro na alimentação).

9. SUPERDOSAAGEM

A dose segura para o ferro é de 65 mg/dia para pacientes adultos e, para crianças, 20 mg/kg de peso até o limite de 50 mg/dia. Acima desses valores, recomenda-se utilizar o produto somente sob prescrição médica.

Em caso de superdosagem, recomen-

Deve-se ter cautela na administração de MASFEROL a pacientes que possam

desenvolver uma sobrecarga de ferro, bem como aqueles com hemocromatose, anemia

hemolítica ou eplasia eritrocitária. No caso de falha na resposta ao tratamento, devem

ser investigadas outras causas de anemia.

Gravidez e lactação: não convém usar ferro durante o primeiro trimestre de gravidez.

Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar

o médico.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este

produto apresenta categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por

mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Intolerância em exames:

A concentração plasmática da bilirrubina revela-se falsamente elevada, o cálcio

plasmático falsamente diminuído, o exame de sangue oculto nas fezes torna-se

difícil, pois o ferro resucorre as fezes. Desta forma, sugere-se interromper o uso do

produto alguns dias antes de realizar exames.

3. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ferro forma quelatos com as tetracíclicas, diminuindo-se a absorção de ambas. A

absorção de ferro é menor na presença de penicilinas e antibióticos. Pelas interações

potenciais, convém separar por várias horas a administração de ferro e outros fármacos.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (15 a 30° C). Proteger da luz e da

umidade.

Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o

prezo de validade indicado na embalagem.

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.

Características físicas e organolépticas:

011108
cg



Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/informação que altera bulas		Dados das alterações de bulas	
Data do expediente	25/11/2015	Data de aprovação	25/11/2015	Alterações	Alterações
Nº do expediente	10272015	Assunto	1081 - Bulas - RDC	Verificações	Verificações
Assunto	RECEITA - Bulas - RDC	Assunto	RECEITA - Bulas - RDC	Verificações	Verificações
Data do expediente	03/07/2015	Data de aprovação	03/07/2015	Verificações	Verificações
Nº do expediente	059005/15	Assunto	1081 - Bulas - RDC	Verificações	Verificações
Assunto	RECEITA - Bulas - RDC	Assunto	RECEITA - Bulas - RDC	Verificações	Verificações

Annexo B
Histórico de Alteração da Bula

Natulab



Siga corretamente o modo de usar, não descartando os sintomas procure orientação médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/11/2015.
SAC (75) 3311 5555
INDUSTRIA BRASILEIRA
CNPJ 02.456.955/0001-83
Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150
Rua IL nº2, Galpão 03 - Urbis II
NATULAB LABORATÓRIO SA
Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Moraes - CRF/BA nº3145
MS: 1.3841.0004
DIZERES LEGAIS

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

Natulab

[Handwritten signatures and initials]



MAFEROL é um Suplemento Mineral que deve ser utilizado por pacientes portadores de anemia. Indicado como auxiliar.

1. INDICAÇÕES

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

I DR - Ingestão Diária Recomendada, conforme RDC 269/05 - ANVISA

ADULTOS E IDRA* (PARA CRIANÇAS DE 7 a 10 ANOS)	I comprimido ao dia = 40 mg de ferro/dia	285,89%	444,77%
	DE 7 ANOS		
PEDIÁTRICO ACIMA (ADULTO)			
I DR* (PARA ADULTOS E IDRA* (PARA CRIANÇAS DE 7 a 10 ANOS))			

MAFEROL SULFATO FERROSO 199,13 mg/comp
CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

veninho, corante amarelo e água purificada)
polímero de polivinil, álcool-poli-hidroxietileno, dióxido de titânio, talco, croscante
* (lactose, celulose microcristalina, copovidona, croscopolona, estearato de magnésio
Explicite q.s.p*..... I comprimido revestido
Sulfato Ferroso Hepatratado..... 199,13 mg (equivalente a 40 mg de ferro)

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido contém:

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 7 ANOS

USO ORAL

Linha Hospitalar: Caixa contendo 500 comprimidos revestidos

APRESENTAÇÕES

Comprimido Revestido

FORMA FARMACÊUTICA

sulfato ferroso hepatratado.

MAFEROL

laboratório farmacêutico

Natulab

Natulab Laboratório SA.

MAFEROL
sulfato ferroso

Sulfato Ferroso Hepatratado 199,13 mg (equivalente a 40 mg de ferro)
Comprimido revestido

Natulab
laboratório farmacêutico

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



INTERFERÊNCIA EM EXAMES

mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.
De acordo com a categoria de risco de fêmeas desmamadas as mulheres grávidas, este produto apresenta categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por o médico.

Gravidez e lactação: não convém usar ferro durante o primeiro trimestre de gravidez, em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar causas de anemia.

No caso de falha na resposta ao tratamento, devem ser investigadas outras etiologias. Deve-se ter especial cuidado em pacientes que possam desenvolver uma sobrecarga de ferro, bem como aqueles com hemocromatose, anemia hemolítica ou aplasia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

produto (ver item composição) também devem evitar o uso do produto.
reconhecida hipersensibilidade ao Sulfato Ferroso ou a qualquer outro componente do

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tuberculose ativa, diarreia gastrointestinal, hepatite, mastite, hematocromatose, hipertensão arterial sistólica, intolerância gástrica ao ferro. Pacientes com

recombinada hipersensibilidade ao Sulfato Ferroso ou a qualquer outro componente do produto (ver item composição) também devem evitar o uso do produto.
infecções.

provoca um acometimento sistêmico com repercussões na imunidade e resistência a ferroptina. A catenária de ferro, mesmo antes de suas manifestações hematológicas,
de exames de sangue laboratoriais para que seja confirmado o diagnóstico de anemia

menstrual. Os sinais e sintomas da catenária de ferro são inespecíficos, necessariamente crônica de sangue, sendo que nas mulheres esta perda e observada pelo sangramento
ingestão alimentar. Nos adultos, a causa mais comum de anemia ferroptina e a perda
vermelhas do sangue e no transporte do oxigênio para todas as células do corpo. Mas

essencial para a vida e sua, principalmente, na síntese (fabricação) das células detectada. A anemia ferroptina é aquela que mais prevalece. O ferro é um nutriente
qual fornece ions de ferro ao organismo, necessários na formação dos glóbulos

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MASFEROL é um medicamento que possui o Sulfato Ferroso em sua composição.



blood donation. Transfusion 1998; 38:764-770

supplementation is not enhanced by additional intravenous iron during autologous

KASPER SM, LAZANSKY H, STARK C, et al. *Efficacy of oral iron*

não foi aparentemente utilizado para a eritropoiese.

benefício. As concentrações séricas de ferritina foram maiores nos indivíduos tratados

50% A administração de ferro por via oral mas intravenosa resultou em pouco

estimulou a produção de eritropoietina de Hb em 63% e de glóbulos vermelhos em

ferroso, proporcionando 102,5 mg de ferro elementar. A suplementação com ferro oral

mas injetado placebo, comprimidos de 285,6 mg de ferro elementar / dia

utilização durante a cirurgia foram randomizados para receber comprimidos de placebo

deletiva. 108 pacientes sem deficiência ferroica que queriam doar sangue para cerebral

com o placebo durante o estágio pré-operatório. Pelo menos 21 dias antes da cirurgia

sangue (RBC) e hemoglobina (Hb) em doadores de sangue autólogos em comparação

A suplementação com ferro por via oral estimula a produção de células vermelhas do

anemic adolescent girls. Indian Pediatr 2003; 40:1186-1190

SHOBNA S & SHARADA D: Efficacy of twice weekly iron supplementation in

vs 0%, respectivamente

vezes por semana. Para maiores os resultados foram de 11% vs 1%, e para o volume, 0%

meninas do grupo da administração diária e por 5% das pessoas no grupo tratado duas

nomas de Hb. Durante o estudo, a dor abdominal foi experimentada por 41% das

semanas, todas as meninas levemente e gravemente anêmicas tinham alcançar níveis

durante 12 semanas. A Hb aumentou de forma constante em todos os grupos. Por 12

receber 60mg de ferro 0,5mg de ácido fólico diariamente ou duas vezes por semana

em três grupos de acordo com o nível de hemoglobina. Foram ambos randomizados para

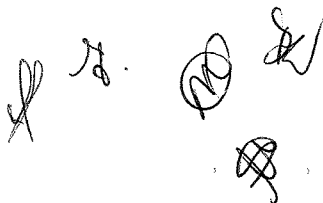
randomizado, 203 adolescentes anêmicas (13 a 15 anos de idade) foram estratificadas

adecuada que tiveram anemia leve, moderada ou grave. Em um estudo clínico

igualmente eficazes no aumento das taxas de hemoglobina (Hb) em meninas na

A administração diária de ferro e a administração duas vezes por semana foram

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA





orientação médica.

Siga corretamente o modo de usar, não desperdiçando os sintomas procure

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/06/2012

SAC: (15) 3311 5555

INDÚSTRIA BRASILEIRA

CNPJ 02.456.955/0001-83

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150

Rua II, nº2, Galpão 03 - Tribas II

NATULAB LABORATÓRIO SA

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CREA/BA nº3745

MIS 1.3844-0004

DIZERES LEGAIS

Altas doses do fármaco promovem alterações gastrintestinais (vômitos, náuseas, diarreias) e cardiovasculares, como hipertensão podendo levar ao choque e coma. A oxidação severa ocorre após ingestão de quantidade superior a 1,5 g de ferro, em 2,5 g de Sulfato Ferroso. O tratamento da intoxicação aguda consiste na remoção do ferro do trato gastrintestinal por lavagem gástrica ou induzindo vômito, associada a tratamento sintomático e terapia corretiva para os efeitos sistêmicos, como acidose e choque. A desferrioxamina é o agente quelante de escolha para o tratamento da superdose por ferro.

Natulab
Laboratório Farmacêutico

9. REAÇÕES ADVERSAS
A intolerância aos preparados orais de ferro ocorre principalmente em função da quantidade de ferro solúvel presente no trato gastrintestinal e de fatores psicológicos. Alguns sintomas que se manifestam são: azia e queimadura no estômago, náuseas, vômitos, mal-estar gástrico superior, constipação e diarreia. Com doses mais altas, são comuns: náuseas, dor abdominal, mal-estar gástrico, constipação, diarreia, fezes escuras.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
MASFEROL é apresentado na forma farmacêutica comprimido revestido. Adultos e Pediatras acima de 7 anos: 1 comprimido ao dia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO
Conservar o produto em temperatura ambiente (15 a 30° C). Proteger 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. Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
(1) Ferro quelatos com as tetraclinas, diminuindo-se a absorção de ambas. A absorção de ferro é menor na presença de penicilinas e antibióticos. Fezes interage com potencial, convém separar por várias horas a administração de ferro e outros fármacos.

Este medicamento contém LACTOSE.
Idosos, devendo ser levado em consideração os estados gerais do paciente. Não existem recomendações específicas para o uso de MASFEROL em pacientes Comprimido: 199,13 mg; Indicado para crianças acima de 7 anos e para adultos.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO.
produto alguns dias antes de realizar exames. A concentração plasmática da bilirrubina revela-se falsamente elevada; o cílio plasmático falsamente diminuído; o exame de sangue oculto nas fezes torna-se difícil, pois o ferro escurece as fezes. Desta forma, sugere-se interromper o uso do

Natulab
Laboratório Farmacêutico

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

011110
29



Dados de submissão eletrônica		Dados da pesquisa/indicção que abre a bula					Dados dos alterações de bulas	
Data do expediente	19/02/2018	Assunto	10461 - RECURSO ESPECIAL - RECURSO DE FULCRAÇÃO	Data de aprovação	19/02/2018	Verbetes relacionados (VTR/VP)	Comparto	19/02/2018
No. expediente	10461 - RECURSO ESPECIAL - RECURSO DE FULCRAÇÃO	Nº do expediente	10461 - RECURSO ESPECIAL - RECURSO DE FULCRAÇÃO	Item de bula:	1 - RECURSO DE FULCRAÇÃO	Verbetes relacionados (VTR/VP)	Recebido	19/02/2018
Data de submissão	19/02/2018	Data de submissão	19/02/2018	Assunto	10461 - RECURSO ESPECIAL - RECURSO DE FULCRAÇÃO	Verbetes relacionados (VTR/VP)	Recebido	19/02/2018

Historico de Alteração da Bula
Anexo B

Naturalab
LABORATÓRIO DE ANÁLISES

[Handwritten signatures and initials]

19/02/2018

[Handwritten signatures and initials]

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAIBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDAÇÃO EM 1888
PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB

Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.net.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.net.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Valber Azevedo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital* ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes".

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos onudados dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedora Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB Nº 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registros, assim, cada *Selo Digital* de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: *Selo Digital: ABC12345-X1X2*) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário

através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **PROMEFARMA REPRESENTACOES COMERCIAIS LTDA** tinha posse de um documento pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **19/02/2018 17:31:51 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevedo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e 2º da MP **REPRESENTACOES COMERCIAIS LTDA** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.net.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.net.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 916055

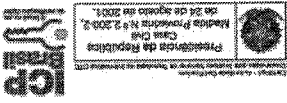
A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **19/02/2019 16:49:03 (hora local)**.

Código de Autenticação Digital: 58421902181646060858-1 a 58421902181646060858-8
Legislações Vigentes: Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f05712d69f6ebc05ba4c6a61e3eb55e1328c7bd4025d40a66fde134b9e43c3cda97f988ae1e4428fb3ea77a2b3f8e7cbde4e6699568d43dd52147f998d04356321058e4684e9ec



111111
5

759

011112
cg



TEFLAN
tenoxicam



Comprimido revestido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 20 mg: embalagem contendo 5 ou 10 comprimidos revestidos.

USO ORAL.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

tenoxicam 20 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, etilcelulose, óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso você não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

TEFLAN é indicado para tratar os sintomas (principalmente a dor) de doenças com componentes inflamatórios, degenerativos e dolorosos em geral, principalmente do sistema muscular (miosclerose), como: artrite reumatoide (doença autoimune que acomete diversos sistemas do organismo e, nas articulações, provoca inflamação e deformidade), osteoartrite (inflamação de ossos e articulações), artrose (degradação de articulações sem inflamação), espondilite anquilosante (inflamação das articulações da coluna e grandes articulações, como os quadris), tendinite (inflamação em tendões), bursite (inflamação da bolsa que envolve as articulações), periartrite dos ombros ou quadris (inflamação dos tecidos próximos a articulações), distensões de ligamentos, entorses, gota (depósito de ácido úrico com crises de artrite aguda), dor pós-operatória e dismenorrea primária (cólica menstrual).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A substância ativa de TEFLAN, tenoxicam, apresenta propriedades anti-inflamatórias, analgésicas (reduz a dor), antitérmicas (abaixa a febre) e inibe a agregação plaquetária (reduz a coagulação do sangue).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar TEFLAN se:

- tiver hipersensibilidade (alergia) conhecida a tenoxicam, a qualquer componente do produto ou a outros anti-inflamatórios não esteróides (anti-inflamatórios que não contêm cortisona, como diclofenaco e ibuprofeno);
- tiver apresentado sintomas de asma, rinite e urticária em uso prévio de anti-inflamatórios não esteróides (como ácido acetilsalicílico);
- apresentar no momento ou já tiver apresentado alguma vez perfuração ou sangramento gastrointestinal (no estômago ou intestino) relacionado ao uso prévio de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs);
- apresentar no momento ou já tiver apresentado alguma vez úlcera ou hemorragia (sangramento) péptica (estômago ou intestino) recorrente (dois ou mais episódios distintos comprovados de sangramento ou ulceração);
- apresentar insuficiência cardíaca grave (doença do coração que se manifesta como cansaço excessivo aos esforços, inchaço nas pernas e falta de ar), como ocorre com outros AINEs.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

Você deve ler cuidadosamente as informações a seguir antes de usar TEFLAN nas seguintes situações:

- não deverá usar TEFLAN se tiver problemas hereditários raros de intolerância à galactose, como deficiência de Lapp lactase ou má absorção de glicose-galactose.

TEFLAN
(tenoxicam)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido revestido

20 mg

[Handwritten signatures and initials]

- se tiver idade mais avançada e/ou estiver debilitado por algum motivo, pode ter maior chance de apresentar reações adversas, como sangramentos e ulcerações gastrintestinais. Informe a seu médico caso apresente qualquer sintoma abdominal anormal;

- se já tiver apresentado doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa ou doença de Crohn), deve utilizar TEFLAN com cautela; informe a seu médico antes de começar a tomar esta medicação;

- se apresentar reação de pele grave (síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica e dermatite esfoliativa), o tratamento com TEFLAN precisará ser interrompido;

- se tiver doença renal, insuficiência renal relacionada a diabetes, cirrose hepática, insuficiência cardíaca congestiva e hipovolemia (volumen de sangue reduzido no organismo), é importante que suas funções cardíaca e renal sejam controladas (através de exames de sangue, como dosagem de ureia, creatinina, ou clinicamente, através do aparecimento de edemas, aumento de peso, etc.). Se você apresenta uma dessas condições, deverá ser considerado de alto risco no pré e pós-operatório de grandes cirurgias, por causa da possibilidade de grande sangramento e, portanto, precisará de acompanhamento especial;

- se tiver distúrbio de coagulação, deve ser cuidadosamente observado por seu médico;

- se já tiver apresentado pressão alta e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve ou moderada, deve ser monitorado cuidadosamente por seu médico;

- se tiver pressão alta não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida (como angina de peito ou infarto do miocárdio), doença arterial periférica (circulação prejudicada nas artérias), doença cerebrovascular (como derrame, por exemplo), taxa de colesterol ou triglicérides alta no sangue, diabetes e/ou for fumante, somente utilize TEFLAN após cuidadosa avaliação médica.

Se você desenvolver distúrbios da visão, deverá fazer exame oftalmológico, pois TEFLAN pode causar efeitos adversos oftalmológicos.

O tenoxicam pode mascarar os sintomas habituais de infecção, pois apresenta efeito antitérmico (abaixa a febre).

Idosos

Os idosos têm frequência aumentada de reações adversas aos AINES, especialmente sangramento e perfuração gastrintestinal, que podem ser fatais.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Se você apresentar reações adversas, tais como vertigens, tontura ou distúrbios visuais, deverá evitar dirigir veículos ou manusear máquinas que requeram atenção.

Gravidez e amamentação

Você deve comunicar ao seu médico se estiver grávida ou tiver intenção de engravidar. Informe ao seu médico se estiver amamentando. Embora não tenham sido observados defeitos físicos no feto, a segurança de tenoxicam durante a gravidez e lactação ainda não foi estabelecida.

O uso de tenoxicam, assim como com qualquer medicamento utilizado para inibir a síntese de prostaglandina/ciclooxigenase (como os anti-inflamatórios não esteróides), pode prejudicar a fertilidade e não é recomendado em mulheres que tentam engravidar. A descontinuação de tenoxicam deve ser considerada em mulheres que têm dificuldade em engravidar ou estão em investigação de infertilidade.

Até o momento, não há informações de que tenoxicam possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

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

Principais interações medicamentosas

Você não deve usar TEFLAN e os seguintes medicamentos ao mesmo tempo: anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), como ácido acetilsalicílico e outros salicilatos, inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2) e diuréticos poupadores de potássio.

Você deve avisar o seu médico e tomar TEFLAN com cuidado se estiver tomando os seguintes medicamentos: metotrexato (medicamento utilizado em várias doenças inflamatórias e vários tipos de câncer), lítio (medicamento usado em alguns problemas psiquiátricos), hidroclorotiazida (diurético leve usado para reduzir a pressão arterial), bloqueadores alfa-adrenérgicos (medicamentos usados para reduzir a pressão arterial), inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (medicamentos muito usados para reduzir a pressão arterial), anticoagulantes (varfarina, fenprocumona e heparina, usados em casos de trombose e embolia, principalmente hipoglicemiantes orais (glibenclurida, glibenclamida e tolbutamida, usados no tratamento de diabetes), corticosteróides orais (anti-inflamatórios muito potentes, popularmente

chamados de "cortisona"), inibidores seletivos de recaptação de serotonina (antidepressivos), agentes antiplaquetários (como a aspirina), colestiramina e dextrometorfano.

Não foram relatadas interações entre TEFLAN e furosemida (um dos diuréticos mais utilizados), alfa-agonistas de ação central (usados hoje principalmente em anestesia), bloqueadores do canal de cálcio (medicamentos muito utilizados para reduzir a pressão arterial), atenolol (medicação para tratamento de pressão arterial elevada), digitálicos (digoxina) (usados no tratamento da insuficiência cardíaca), antiácidos (usados para tratamento de azia e outros sintomas gástricos), antagonistas de receptores-H₂ (cimetidina) (medicamentos usados para tratamento de gastrite, úlcera gástrica e duodenal e como protetores gástricos) e álcool.

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?

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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 físico: comprimido revestido, amarelo pardo, contendo núcleo amarelo, circular, biconvevo, vincado.

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 TEFLAN por via oral, com um pouco de água, durante ou imediatamente após uma refeição.

Os efeitos adversos podem ser minimizados se for usada a menor dose e a menor duração de tratamento suficientes para controlar os sintomas.

Para todas as indicações, exceto para cólica menstrual, dor pós-operatória e gota aguda, recomenda-se uma dose diária de 20 mg. A dose recomendada para cólica menstrual é de 20 mg/dia para dor leve a moderada e 40 mg/dia para dor mais intensa. Para dor pós-operatória, a dose recomendada é de 40 mg, uma vez ao dia, durante 5 dias. Nas crises agudas de gota, a dose recomendada é de 40 mg, uma vez ao dia, durante 2 dias e, em seguida, 20 mg diários durante os 5 dias seguintes.

Em casos de doenças crônicas, o efeito terapêutico de tenoxicam manifesta-se logo após o início do tratamento, e a resposta aumenta progressivamente no decorrer do tratamento. Em casos de doenças crônicas, nos quais é necessário o tratamento prolongado, doses superiores a 20 mg não são recomendadas; isso aumentaria a incidência e a intensidade das reações adversas sem aumento significativo da eficácia.

Instruções posológicas especiais

A posologia anteriormente recomendada aplica-se também aos idosos e a pacientes com doença renal ou hepática.

Por causa da falta de experimentação clínica, ainda não foi estabelecida a posologia para crianças e adolescentes.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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.

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, ou cirurgião-dentista.

3

011113

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

Durante os estudos, o tenoxicam foi bem tolerado nas doses recomendadas. As reações adversas foram leves e transitórias, desaparecendo mesmo com a continuidade do tratamento.

As reações adversas relacionadas para tenoxicam estão listadas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e frequência.

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios do sangue e do sistema linfático

Reações com frequência desconhecida: anemia (falta de hemoglobina no sangue, o que provoca cansaço aos esforços e palidez), agranulocitose (desaparecimento dos glóbulos brancos do sangue, o que diminui muito as defesas do organismo), leucopenia (diminuição do número de glóbulos brancos do sangue, que são responsáveis pela defesa contra infecções), trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue, o que prejudica a coagulação do sangue).

Distúrbios do sistema imunológico

Reações com frequência desconhecida: reações de hipersensibilidade (alergia), tais como dispnéia (dificuldade de respirar), asma (falta de ar com chiado no peito), reações alérgicas (reação alérgica imediata, em geral acompanhada de choque e dificuldade respiratória), angioedema (inchaço dos tecidos abaixo da pele, na maioria dos casos ocorrendo em torno da boca e laringe, com risco de asfixia).

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Reação comum: anorexia (parar de comer).

Distúrbios psiquiátricos

Reação rara: distúrbio do sono.

Distúrbios do sistema nervoso

Reação comum: tontura, dor de cabeça.

Distúrbios oculares

Reações com frequência desconhecida: distúrbios visuais.

Distúrbios da orelha e do labirinto

Reação rara: vertigem (tipo de tontura em que a pessoa tem a sensação de que tudo está rodando à sua volta).

Distúrbios cardíacos

Reação rara: palpitações (batimentos irregulares do coração).

Reação com frequência desconhecida: insuficiência cardíaca (doença do coração que se manifesta como cansaço excessivo aos esforços).

Distúrbios vasculares

Reação com frequência desconhecida: hipertensão (pressão alta), vasculites (inflamação da parede dos vasos sanguíneos).

Dados de estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que o uso de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores COX-2) e alguns AINEs (particularmente em altas doses e em tratamentos prolongados) pode estar associado a um pequeno aumento no risco de trombose nas artérias (coágulos sanguíneos obstruindo vasos) (por exemplo, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Embora não tenha sido mostrado aumento de eventos trombóticos, tais como infarto do miocárdio, com tenoxicam, os dados são insuficientes para excluir tais riscos.

Distúrbios gastrointestinais

Reação muito comum: desconforto gástrico, epigástrico (parte superior do abdômen) e abdominal, dispepsia (dificuldade de digestão), pirose (sensação de queimação gástrica), náusea, vômito, flatulência (aumento dos gases).

Reação comum: hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, úlceras gastrointestinais, úlcera péptica, às vezes fatal, particularmente em idosos, hematêmese (vômito acompanhado de sangue), melena (fezes com sangue digerido, tipo borra de café), obstipação (prisão de ventre), diarreia, ulceração da boca, gastrite, boca seca, exacerbação de doença de Crohn (inflamação crônica do intestino que pode levar à formação de fistulas) e colite (inflamação do intestino).

Distúrbios hepato biliares

Reação incomum: estomatite.

Distúrbios hepato biliares

Reação incomum: aumento das enzimas hepáticas (substâncias dosadas em exame de sangue, cujo aumento denota lesão do fígado)

Reação com frequência desconhecida: hepatite (inflamação do fígado de qualquer causa, podendo ser viral, tóxica ou imunológica)

Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos

Reação incomum: prurido (coceira), erupção cutânea, eritema (área vermelha na pele), exantema (erupção cutânea que atinge grande parte ou toda a pele), urticária (placas avermelhadas e com muita coceira, que mudam de lugar constantemente).

Reação muito rara: reação adversa cutânea grave (RACG), síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave com aparecimento de bolhas na pele e mucosas) e necrólise epidérmica tóxica (estofiação da pele) foram reportadas.

Reação de fotossensibilidade (aumento de sensibilidade à luz solar)

Distúrbios do sistema renal e urinário

Reação incomum: aumento de ureia ou creatinina no sangue (substâncias normalmente eliminadas pelos rins, quando se constata que sua concentração no sangue está aumentada, significa que os rins não estão funcionando adequadamente).

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama

Casos isolados de infertilidade feminina (não conseguir engravidar) foram relatados com drogas que inibem a síntese de ciclooxigenase / prostaglandina, incluindo tenoxicam.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração

Reação incomum: fadiga (cansaço), edema (inchaço)

Experiência pós-comercialização

O perfil de segurança dado pela experiência pós-comercialização é compatível com a experiência dos estudos clínicos.

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 DESTA MEDICAMENTA?

Em geral, os sintomas de superdose por anti-inflamatórios não esteróides (AINE) incluem náuseas, sangramento gastrointestinal (tórax e intestino), vômitos, dor de cabeça, sonolência, visão turva e vertigem. Foram relatados casos isolados de toxicidade mais grave após a ingestão de quantidade considerável de tenoxicam, que incluem convulsões, hipotensão (pressão arterial baixa demais), hipertensão arterial (pressão alta), apnéia (parada da respiração), coma (perda de consciência) e insuficiência renal (os rins deixam de eliminar adequadamente a água e as toxinas do corpo).

Em caso de superdose, descontinuação do medicamento, lavagem gástrica e a administração de carvão ativado, antácidos e inibidores da bomba de prótons podem ser indicados.

Reações do tipo das anafiláticas têm sido relatadas com a ingestão terapêutica de anti-inflamatórios não esteróides e podem ocorrer após uma superdose.

Não há antídoto específico. A diálise não elimina significativamente os AINEs da corrente sanguínea.

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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497 1138

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu – SP – CEP 06900-000

CNPJ: 60.565.981/0001-18

Indústria Brasileira

Farm. Resp. Florentino de Jesus Kienas

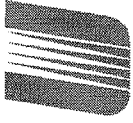
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril.

Trecho 1 Conj. 11, Lote 6-12

Polo de Desenvolvimento JK
Brasília - DF - CEP: 72.549-555
CNPJ 60.665.987/0007-03
Indústria Brasileira

SAC: 0800 11 1559



União Química

FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

**TEFLAN
(tenoxicam)**

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Pó liofilizado para solução injetável

20 mg e 40 mg

011115

89

[Handwritten signatures and initials]

TEFLAN

tenoxicam



LABORATÓRIO PARANÁ

Pó liofilizado para solução injetável

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável 20 mg: embalagem contendo 50 frascos-ampola.
Pó liofilizado para solução injetável 20 mg: embalagem contendo 1 frasco-ampola + 1 ampola de diluente de 2 mL + 1 seringa + 2 agulhas.
Pó liofilizado para solução injetável 40 mg: embalagem contendo 50 frascos-ampola.
Pó liofilizado para solução injetável 40 mg: embalagem contendo 5 frascos-ampola + 5 ampolas de diluente de 2 mL.

USO ENDOVENOSO OU INTRAMUSCULAR (EV/IM)

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola de 20 mg contém:
tenoxicam..... 20,0 mg
Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio tribásico e manitol.

Cada frasco-ampola de 40 mg contém:

tenoxicam..... 40,0 mg
Excipientes: fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio tribásico, manitol e porridona.

Cada ampola de solução diluente contém:

água para injetáveis..... 2 mL.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

TEFLAN é indicado para alívio dos sintomas de doenças com componentes inflamatórios, degenerativos e dolorosos em geral, principalmente dos músculos, tendões e juntas, tais como artrite reumatóide, artrose, espondilite anquilosante, tendinite, entorses, distensões ligamentares, bursite e gota. Além disso, é indicado também para o alívio da dor pós-operatória.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TEFLAN possui propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, antitérmicas e reduz a atividade das plaquetas (células sanguíneas responsáveis pela coagulação).
O tempo esperado para início de efeito, após a administração é de 15 (quinze) minutos.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

TEFLAN não deve ser utilizado em pacientes que:
- tenham menos de 18 anos de idade;
- tenham hipersensibilidade (alergia) conhecida ao tenoxicam e/ou aos demais componentes da formulação ou que estejam tomando outros anti-inflamatórios não esteróides que tenham induzido sintomas de asma, rinite e urticária (coceira generalizada);
- possuem doenças graves do trato gastrointestinal superior, incluindo gastrite, úlcera duodenal e gástrica.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

Precauções

Antes de tomar este medicamento, você deve avisar seu médico se estiver usando outros anti-inflamatórios, ou salicilatos (devido ao risco de efeitos colaterais no sistema digestivo), drogas anticoagulantes e/ou medicações para diabetes (devido à interação medicamentosa).

Cuidado especial deve ser tomado em idosos, ou pacientes que possuam doenças do rim, fígado e coração, devendo-se controlar adequadamente a função dos rins, com exames de laboratório.
Se você apresentar reações graves de pele durante o tratamento com TEFLAN, este deve ser imediatamente suspenso.

Você poderá apresentar reações adversas, tais como vertigens, tontura, ou distúrbios visuais. Neste caso, deve-se evitar dirigir veículos e/ou operar máquinas que requeram atenção.

Embora não tenham sido observados déficits físicos no feto, a segurança do tenoxicam durante a gravidez e lactação ainda não foi estabelecida. O tratamento prolongado durante o último trimestre da gravidez deve ser evitado.

Durante o aleitamento materno, o tratamento com TEFLAN deve ser suspenso. Se seu médico julgar que o tratamento deve ser continuado, ele deverá interromper o aleitamento materno.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Interações medicamentosas

Converse com o seu médico sobre outros medicamentos que esteja tomando, ou pretende tomar, pois eles poderão interferir na ação do TEFLAN.

Avise seu médico caso você esteja tomando algum dos seguintes medicamentos: outros anti-inflamatórios não hormonais, incluindo salicilatos; metotrexato; lítio; diuréticos; poupadores de potássio (como espironolactona e amilorida); hidroclorotiazida; medicamentos para hipertensão; anticoagulantes; remédios para *diabétes mellitus*.

Informe a seu médico, ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

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

Mantenha o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Após preparo, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

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 físico (pó): pó amarelado com aspecto de liofilizado.

Aspecto físico (após reconstituição): solução límpida isenta de particuladas estranhas visíveis.

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?

Adicionar todo o conteúdo da ampola diluente ou 2 mL de água para injetáveis ao frasco-ampola de TEFLAN. A solução obtida deve ser imediatamente utilizada, por via intramuscular, ou endovenosa. TEFLAN não é recomendado para administração por infusão.

Posologia

Posologia habitual

Para todas as indicações, exceto na dor pós-operatória e gota aguda, recomenda-se 20 mg uma vez ao dia. Na dor pós-operatória, a dose recomendada é de 40 mg, uma vez ao dia, durante 5 (cinco) dias e, nas crises agudas de gota, a dose recomendada é de 40 mg uma vez ao dia durante 2 dias e, em seguida, 20 mg diários durante os próximos 5 (cinco) dias. Quando indicado, o tratamento pode ser iniciado por via intramuscular, ou endovenosa uma vez ao dia, durante 1 (um) a 2 (dois) dias e continuado por via oral, ou retal.

Em casos de doenças crônicas, o efeito terapêutico do TEFLAN manifesta-se logo após o início do tratamento, porém, a resposta aumenta progressivamente, no decorrer do tratamento. Em casos de doenças

011116

99

1

Handwritten signatures and initials.

crônicas, no qual é necessário o tratamento por longo prazo, doses superiores a 20 mg devem ser evitadas, pois isto aumentaria a incidência e a intensidade das reações adversas sem um aumento significativo da eficácia. Para estes pacientes, pode-se tentar reduzir a dose diária de manutenção para 10 mg.

Instruções posológicas especiais

Em princípio, a posologia anteriormente recomendada aplica-se também aos idosos e a pacientes com doença dos rins ou fígado (ver "Precauções" no item "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?"). Devido à falta de experimentação clínica, ainda não foi estabelecida a posologia para crianças e adolescentes.

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, ou cirurgião-dentista.

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

Durante os estudos, toxiciam foi bem tolerado nas doses recomendadas. As reações adversas foram leves e transitórias, desaparecendo mesmo com a continuidade do tratamento. Os efeitos colaterais observados foram agrupados de acordo com a frequência de ocorrência.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10), maior que 1% e menor que 10%

- Sistema digestivo: dor abdominal; dor de estômago; queimação e náuseas.
- Sistema nervoso: tontura, dor de cabeça.

Reação incomum (infrequente) > 1/1.000 e < 1/100, maior que 0,1% e menor que 1%

- Sistema digestivo: prisão de ventre, diarreia, feridas na boca, gastrite, vômitos; sangramento no estômago, ou intestino; úlceras.
- Sistema nervoso: cansaço, distúrbios do sono; perda do apetite; secura na boca, tontura.
- Pele: coceira; vermelhidão; erupção cutânea por todo o corpo (*rash*).
- Rins: inchaço e aumento da creatinina no sangue.
- Fígado: aumento de bilirrubinas, ou de enzimas hepáticas no sangue.
- Coração: percepção dos batimentos cardíacos.

Reação muito rara (< 1/10.000), menor que 0,01%

- Sistema digestivo: úlcera gastroduodenal com perfuração; vômitos de grande quantidade de sangue vivo.
- Sistema nervoso central: distúrbios visuais.
- Pele: reações alérgicas graves e envolvendo todo o corpo (síndromes de Lyell e Stevens-Johnson); reação de fotossensibilidade.
- Sangue: anemia; redução de hemoglobina; redução de glóbulos brancos; redução de plaquetas.
- Reações de hipersensibilidade: falta de ar; asma; reações alérgicas graves; inchaço intenso dos lábios e do rosto (angioedema).
- Coração: pressão sanguínea elevada, principalmente em pacientes com medicação cardiovascular concomitante.

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

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

Embora não exista experiência de superdosagem aguda com o tenoxicam, pode-se esperar que os sinais e sintomas mencionados no item 8 ocorram de modo mais pronunciado. Nenhum antídoto específico é conhecido até o momento. Se houver superdosagem, seu médico poderá usar medicações que acelerem a eliminação do tenoxicam além de remédios para controlar as reações indesejáveis.

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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0497 1138

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenças
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro São Cristóvão
Pouso Alegre – MG – CEP: 37550-000
CNPJ: 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



011117

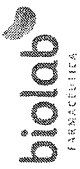
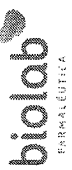
09

Anexo B
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	Data do expediente	Assunto	Itens de Bula	Verções (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
06/02/2015	Gerado no momento do pedido de peticionamento	06/02/2015	10450 SIMILAR Inclusão de Alteração de Texto de Bula - RDC 69/12	COMPOSIÇÃO DE USO 5. COMO ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? COMPOSIÇÃO DE USO 5. INSTRUÇÕES E MODO DE USAR	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 20 mg e 40 mg
24/10/2014	0959812/14-6	24/10/2014	10450 SIMILAR Inclusão de Alteração de Texto de Bula - RDC 69/12	IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO ENCONTRAR ESTE MEDICAMENTO? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. RISCOS DE ABANDONO DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 20 mg e 40 mg

01/08/2014	0623226/14-4	01/08/2014	10457 SIMILAR Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 69/12	0623226/14-4	10457 SIMILAR Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 69/12	01/08/2014	Versão Inicial	VP VPS	Pó liofilizado para solução injetável 20 mg e 40 mg
14/09/2013	0777458/13-9	14/09/2013	10457 SIMILAR Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 69/12	0777458/13-9	10457 SIMILAR Inclusão inicial de Texto de Bula - RDC 69/12	14/09/2013	Versão Inicial	VP VPS	Comprimido revestido 20 mg

762



Tapazol®
tiamazol

TAPAZOL®
tiamazol

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

5mg
10mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

• APRESENTAÇÕES:

Comprimido de 5 mg, caixa com 100 comprimidos.
Comprimido de 10 mg, caixa com 50 comprimidos.

USO ORAL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Comprimido

Tapazol® 5 mg:

Cada comprimido contém 5 mg de princípio ativo:
tiamazol..... 5 mg
Excipientes: lactose, talco, estearato de magnésio, amido.

Tapazol® 10 mg:

Cada comprimido contém 10 mg de princípio ativo:
tiamazol..... 10 mg
Excipientes: lactose, talco, estearato de magnésio, amido.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tiamazol é indicado no tratamento clínico do hipertireoidismo. O tratamento a longo prazo pode levar à remissão da doença. O tiamazol poderá ser usado para controlar o hipertireoidismo na preparação da tireoidectomia subtotal ou terapia com iodo radioativo. Tiamazol é usado também quando a tireoidectomia é contraindicada ou desaconselhada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nakamura e cols. nessa avaliação clínica multicêntrica sobre o tratamento em um grupo de 303 pacientes diagnosticados com Doença de Graves e não tratados compararam metimazol (tiamazol) 30mg/dia, propiltiouracil 300mg/dia e metimazol 15mg/dia, em termos de eficácia e

Biolab Sanus
Tapazol (profissional) 04/2013

Biolab Sanus
Tapazol (paciente) 07/2013

011119
cg

incidência de eventos adversos em pacientes japoneses durante 12 semanas. Os autores concluíram que a dose de 15mg/dia de metimazol deve ser direcionada para o tratamento de Doença de Graves leve a moderada, enquanto que metimazol 30mg/dia para os casos graves. Não se recomenda o início do tratamento com propiltiouracil.

Segundo essa revisão, Beck-Peccoz P e cols avaliaram que fármacos utilizados com anti tireoidianos, como o tiamazol, carbomazol e propiltiouracil, são tratamentos de escolha na grande maioria das crianças com hipertireoidismo, causado pela grande parte das vezes pela Doença de Graves. Apesar de ter grandes semelhanças quanto à eficácia e segurança, há algumas diferenças, como por exemplo: tiamazol apresenta uma meia vida longa, podendo ser administrado apenas uma vez ao dia, aumento a aderência ao tratamento, principalmente pelas crianças. Em baixas doses, tiamazol demonstrou ter uma baixa incidência de eventos adversos, quando comparado ao propiltiouracil, sendo que hepatic medicamentosa e vasculite são exclusivamente associados a esse último fármaco.

Albino CC e cols. objetivaram nessa avaliação clínica verificar a eficácia do tiamazol, associado ao I131, na redução do volume tireoidiano em 9 pacientes do sexo feminino, durante 3 meses. As doses iniciais foram de 10 a 20mg, sendo ajustadas mensalmente, baseando-se nos níveis de hormônios tireoidianos. Após a aplicação de I131, houve aumento dos níveis de TSH. Tiamazol levou a um significativo aumento das 24 horas no teste de captação da tireoide (RAIU). Um ano após a aplicação de I131, a redução média do volume tireoidiano foi de 46,2 +/- 17,8% (p = 0,012). Oitenta e nove por cento dos pacientes teve hipotireoidismo subclínico, que foi revertido após 1 ano. Nenhum evento adverso clínico foi observado, levando Albino e cols. a concluir que o pré tratamento com tiamazol não afeta a eficácia da radioiodoterapia, além de aumentar a RAIU e possivelmente melhorar a eficácia do I131, levando a uma significativa redução do volume tireoidiano e reversão do hipertireoidismo em todas as pacientes.

Referências Bibliográficas

- 1- Nakamura H, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:2157-2162.
- 2- Beck-Peccoz P, et al. Safety of medications and hormones used in the treatment of pediatric thyroid disorders. Pediatr Endocrinol Rev. 2004;2 Suppl 1:124-33.
- 3- Albino CC, et al. Thiamazole as adjuvant to radioiodine for volume reduction of multinodular goiter. Expert Opin Investig Drugs. 2008; 17(12): 1781-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O tiamazol (1-metilimidazol-2-ilo) é uma substância cristalina branca, muito solúvel em água. Difere quimicamente das drogas do grupo tiouracil por apresentar um anel de 5 elementos e não de 6. O peso molecular é 114,16 e a fórmula molecular é C₇H₈N₂S.

Propriedades Farmacodinâmicas:

O tiamazol inibe a síntese dos hormônios tireoidianos, (T3 e T4), através de 2 mecanismos ainda não completamente esclarecidos: interfere na incorporação de iodo nos resíduos tirosil da tireoglobulina, prejudicando a formação dos hormônios tireoidianos, e inibe transformação dos resíduos de tiroxina (T4) em triiodotironina (T3). Além disso, o tiamazol pode servir de substrato para a tireoide peroxidase, que catalisa essa transformação. Assim, tiamazol é eficaz no tratamento do hipertireoidismo. A droga não inativa a tiroxina e a triiodotironina que estejam armazenadas na tireoide ou estejam circulando no sangue, nem interfere na eficácia de hormônios tireoidianos administrados por via oral ou parenteral.

As ações e o uso do tiamazol são similares ao propiltiouracil. Peso por peso, a droga é pelo menos 10 vezes mais potente do que o propiltiouracil, mas o tiamazol pode ser menos consistente na ação.

Propriedades Farmacocinéticas:

O tiamazol é rapidamente absorvido no trato gastrintestinal, sendo rapidamente metabolizado pelo fígado. A biodisponibilidade de tiamazol após a administração oral é de 93%, sendo amplamente distribuído pelos tecidos do corpo. A concentração máxima é alcançada de 1 a 2 horas após a administração do comprimido, não havendo extensa ligação às proteínas plasmáticas. Os metabólitos do tiamazol são majoritariamente excretados na urina, cerca de 80%, sendo que 11% na forma de tiamazol livre. A meia vida de eliminação é de 2 horas, chegando até a 28 horas, sendo relativamente mais prolongada em pacientes com hipertireoidismo (6 horas), quando comparada a pacientes eutireoides (2 a 3 horas). Em animais de laboratório, vários regimes que suprimem continuamente a função tireoidiana e, portanto, aumentam a secreção do hormônio tireotrófico (TSH), resultam na hipertrofia da tireoide. Sob tais condições, foi também relatado o aparecimento de neoplasias da tireoide e da hipófise. Os regimes estudados incluem drogas anti tireoidianas ou uma dieta com deficiência de iodo, tireoidectomia subtotal, implantação de tumores hipofisários autônomos secretores de hormônios tireotróficos e administração de drogas hociogênicas.

Segundo Cooper DS, não há necessidade de ajuste posológico para pacientes pediátricos, idosos ou com alterações renais. Apesar de não ser exigido ajuste de dose em paciente com doenças hepáticas, o clearance do tiamazol pode ser diminuído.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula e por mulheres que estejam amamentando, já que o tiamazol é excretado no leite.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Categoria D.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A agranulocitose é potencialmente uma reação adversa grave. Os pacientes devem ser orientados para comunicar ao seu médico qualquer sintoma de agranulocitose, tais como febre ou dor de garganta. Leucopenia, trombocitopenia e anemia aplásica (pancitopenia) também podem ocorrer. A droga deve ser descontinuada na presença de agranulocitose, anemia aplásica (pancitopenia), hepatite ou dermatite esfoliativa. A função da medula óssea deve ser monitorada.

Apesar de ter menor incidência que o propiltiouracil, devido à similaridade de toxicidade hepática entre o tiamazol e o propiltiouracil, deve ser dada atenção às reações hepáticas graves que têm ocorrido com ambas as drogas. Raros relatos de hepatite fulminante, necrose hepática, encefalopatia e morte têm sido reportados. Avaliação da função hepática deve ser realizada quando aparecerem sintomas sugestivos de disfunção hepática, tais como anorexia, prurido, dor no quadrante superior direito, etc. O tratamento deve ser imediatamente interrompido se houver evidência clinicamente significativa de anormalidade hepática, incluindo os valores de transaminase (TGO) hepática excedendo a três vezes o limite superior de variação normal.

Os pacientes que estão recebendo tiamazol devem ficar sob estrita vigilância e devem ser orientados sobre a necessidade de relatar imediatamente qualquer evidência de doença, particularmente dor de garganta, erupções cutâneas, febre, dor de cabeça ou mal-estar geral. Em tais casos, devem ser feitas contagens de leucócitos e contagens diferenciais para determinar se houve desenvolvimento de agranulocitose. Devem ser tomados cuidados especiais com pacientes que estão recebendo drogas que causam agranulocitose.

Cuidados com os dentes: os efeitos depressores dos agentes anti-tireoideanos sobre a medula óssea podem resultar no aumento da incidência de infecção microbiana, demora na cicatrização e sangramento gengival. Se ocorrer leucopenia ou trombocitopenia, o tratamento dentário deve ser adiado até que a contagem sanguínea tenha retornado ao normal, e os pacientes devem ser orientados sobre como proceder a uma higiene oral adequada, incluindo cuidado no uso de escova de dente e fio dental

Monitoração do paciente: devido ao tiamazol poder causar hipoprotrombemia e hemorragia, o tempo de protrombina deve ser monitorado durante a terapia com a droga, especialmente antes da cirurgia (ver Precauções - Gerais). É necessária monitoração periódica da função tireoideana e achados de níveis elevados de TSH alertam para uma diminuição na dosagem de tiamazol.

Carcinogênese, mutagênese, danos à fertilidade: em um estudo de dois anos, tiamazol foi administrado a ratos nas doses de 0,5, 3 e 18 mg/kg/dia. Essas doses foram de 0,3, 2 e 12 vezes a dose máxima de manutenção em humanos, 15 mg/dia (quando calculada em base de superfície corporal). Hiperplasia da tireoide, adenoma e carcinoma desenvolveram em ratos tratados com as duas doses mais altas. O significado clínico desses achados é desconhecido.

Gravidez - Categoria D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. O tiamazol pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas, apesar de não haver evidências clínicas. O tiamazol atravessa facilmente a barreira placentária e pode induzir bôcio e mesmo cretinismo no feto em desenvolvimento. Além disso, raros casos de defeitos congênitos, como aplasia de pele, manifestada pelos defeitos no couro cabeludo; atresia esofágica com fistula traqueoesofágica; e atresia coanal com mamilos ausentes / hipoplásticos, têm ocorrido em crianças nascidas de mães que receberam tiamazol durante a gravidez. Se o tiamazol for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento, deve ser alertada quanto ao risco potencial ao feto. Desde que os defeitos congênitos acima foram reportados em crianças nascidas de pacientes tratadas com tiamazol, pode ser apropriado usar outros agentes em mulheres grávidas necessitando de tratamento para hipertireoidismo.

Tiamazol, usado criteriosamente, é uma droga eficaz no hipertireoidismo complicado pela gravidez. Em muitas mulheres grávidas, a disfunção tireoideana diminui à medida que a gravidez evolui; consequentemente é possível uma redução na dose. Em alguns casos, o uso de tiamazol poderá ser descontinuado 2 ou 3 semanas antes do parto.

Lactação - Pacientes pós-parto recebendo tiamazol não devem amamentar. A droga é excretada no leite humano e é contraindicada a mulheres que estão amamentando.

Pediatria - Os agentes anti-tireoideanos são frequentemente usados no tratamento de hipertireoidismo em crianças. As crianças parecem responder aos medicamentos anti-tireoideanos tão bem quanto os adultos. Os estudos farmacocinéticos conduzidos em crianças também não revelaram qualquer alteração específica da população pediátrica. Deve-se ter cautela na interpretação dos resultados dos testes de função da tireoide em neonatos; uma vez que as concentrações séricas dos hormônios tireoideanos são maiores após o nascimento do que em crianças saudáveis ou adultos e começam a cair a níveis normais na primeira semana de vida.

Geriatría (idosos) - Um estudo demonstrou que a agranulocitose é mais comum em pacientes idosos do que em pacientes com 40 anos de idade ou em pacientes tomando mais do que 40 mg

de tiamazol por dia. Em um estudo farmacocinético, nenhuma diferença significativa foi encontrada para pacientes geriátricos em alguns parâmetros farmacocinéticos (por exemplo, volume de distribuição, volume de distribuição beta, volume de distribuição em estado de equilíbrio, área sob a curva e clearance). O grau de absorção foi menor (aproximadamente 1/3 dos indivíduos mais jovens) apesar de não haver dados sobre a importância clínica desta informação.

Pacientes geriátricos com doença cardíaca severa devem receber agentes antitirocoidianos e/ou medicamentos bloqueadores beta-adrenérgicos, como o propranolol, por 4 a 6 semanas antes do tratamento com radioiodo para ajudar a reduzir possível exacerbação da doença cardíaca devido à tireoidite induzida pela radiação. Drogas antitirocoidianas devem ser descontinuadas pelo menos 3 a 4 dias antes do tratamento com radioiodo, sendo que o tratamento não deve ser reiniciado antes de uma semana após o tratamento. Entretanto, um medicamento bloqueador beta-adrenérgico pode ser usado durante todo o período de tratamento, se necessário.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes (orais) – A atividade de anticoagulantes pode ser potencializada pela atividade anti-vitamina K atribuída ao tiamazol.

Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos – Hipertireoidismo pode causar um aumento no clearance dos beta-bloqueadores com uma alta razão de extração. Uma redução na dose dos bloqueadores beta-adrenérgicos pode ser necessária quando um paciente hipertireoideo torna-se eutireoideo.

Glicosídeos digitálicos – Os níveis séricos de digitálicos podem ser aumentados quando pacientes hipertireoideos num regime estável de glicosídeos digitálicos tornam-se eutireoideos; uma dosagem menor de glicosídeos digitálicos pode ser requerida.

Teofilina – O clearance de teofilina pode diminuir quando pacientes hipertireoideos num regime estável de teofilina tornam-se eutireoideos; uma dose menor de teofilina pode ser necessária.

Interferência em exames laboratoriais: Agentes antitirocoidianos podem diminuir a recaptação de I123, I131 e portecnetato pela tireoide; a retirada do agente antitirocoidiano, 5 ou mais dias antes dos testes de captação de todo radioativo é necessária para prevenir interferência.

As concentrações séricas de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, bilirrubina e lactato desidrogenase e o tempo de protrombina podem estar diminuídos, podendo indicar hepatotoxicidade ou estar associado com esplenomegalia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha Tapazol® em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz.

Biolab Farmos Tapazol (Profissional) - 04/2018

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.

Tapazol comprimido 5 e 10 mg: comprimido branco, circular, biconvexo, sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada (via oral) para evitar riscos desnecessários.

Tiamazol é administrado por via oral, em dose única diária ou em 3 doses iguais a intervalos de aproximadamente 8 horas.

Adultos: a dose diária inicial é de 15 mg para o hipertireoidismo leve, 30 a 40 mg para o hipertireoidismo moderadamente grave e 60 mg para o hipertireoidismo grave. A dose de manutenção é de 5 a 15 mg/dia.

Crianças: inicialmente, a dose diária é de 0,4 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção é de aproximadamente a metade da dose inicial.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de maior importância (muito menos comuns que as de menor importância) incluem:

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): a inibição da mielopoiese (agranulocitose, granulocitopenia e trombocitopenia), anemia aplásica, hipoprotrombinemia
Reação muito rara (< 1/10.000): Nefrite.

As seguintes reações adversas não tiveram a sua frequência determinada: febre medicamentosa, síndrome semelhante ao lúpus, síndrome insulino- autoimune (que pode resultar em coma hipoglicêmico), hepatite (icterícia pode persistir por várias semanas após a interrupção da droga), poriartrite.

Reações adversas de menor importância incluem:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): erupção cutânea, urticária, náusea, vômito, dor de cabeça.

As seguintes reações adversas não tiveram a sua frequência determinada: dor epigástrica, artralgia, parestesia, perda do paladar, perda anormal do cabelo, mialgia, prurido, sonolência, neurite, edema, vertigem, pigmentação da pele, icterícia, sialadenopatia (inflamação nas glândulas salivares) e linfadenopatia (crescimento das glândulas linfáticas).

Biolab Farmos Tapazol (Profissional) - 04/2018

[Handwritten signatures and initials]

Deve ser notado que cerca de 10% dos pacientes com hipertireoidismo não tratados apresentam leucopenia (contagem de leucócitos de menos de 4000/mm³), frequentemente com granulocitopenia relativa.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas: Os sintomas podem incluir náusea, vômito, dor epigástrica, dor de cabeça, febre, dor articular, prurido e edema. A anemia aplásica (panciitopenia) ou agranulocitose pode ser manifestada em horas ou dias. As reações menos frequentes são hepáticas, síndrome nefrótica, dermatite esfoliativa, neuropatias e estimulação ou depressão do SNC. Apesar de não estar bem estudada, a agranulocitose induzida pelo tiamazol geralmente é associada com doses de 40mg ou mais em pacientes com mais de 40 anos de idade. Não há informação disponível sobre a dose letal média da droga ou da concentração de tiamazol nos fluidos orgânicos relacionados com toxicidade e/ou morte.

Tratamento: Ao tratar uma superdosagem, considerar a possibilidade de superdoses de múltiplas drogas, interação entre drogas e de cinéticas pouco comuns de drogas no paciente. Proteger a passagem de ar para o paciente e manter ventilação e perfusão. Meticolosamente monitorar e manter dentro de limites aceitáveis os sinais vitais do paciente, gasometria sanguínea, eletrólitos séricos, etc. A função da medula óssea deve ser monitorada. A absorção de drogas pelo trato gastrointestinal pode ser diminuída administrando carvão ativado, que em muitos casos é mais eficaz que a êmese ou a lavagem; considerar o carvão ativado ao invés de ou em adição ao esvaziamento gástrico. Doses repetidas de carvão ativado podem acelerar a eliminação de algumas drogas que foram absorvidas. Proteger a passagem de ar para o paciente quando empregar o esvaziamento gástrico ou carvão ativado.

Diurese forçada, diálise peritoneal, hemodíálise ou hemoperfusão com carvão ativado não foram estabelecidos como métodos benéficos nos casos de superdosagem com tiamazol.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0974.0193
Farm. Resp.: Dr. Dante Alarico Junior - CRF-SP nº 5143

Biolab Sanus

Tapacoff (Prof. Dr. Arlindo)

Fabricado por

Alfaia S.A. Indústria Farmacêutica.

Avenida Engenheiro Heitor Antonio Eiras Garcia, 2756 Jardim Maria Luiza

CEP: 05564-000 – São Paulo – SP

CNPJ 48.344.725/0001-23

Indústria Brasileira

Registrado por

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av Paulo Ayres 280

Tafoão da Serra SP 06767-220

SAC 0800 724 6322

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira





Histórico de Alteração de Bula

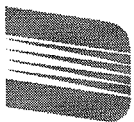
Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas	
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPIS)	Apresentações rejeitadas
25/01/2018	..	10451 - NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/01/2017	Diretas Legais	VP/VPIS	5 MG COM X100 10MG COM X50
23/11/2016	2518364/16-3	10451 - NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	Mudança do layout/dimensões padrão da empresa	VP/VPIS	5 MG COM X100 10MG COM X50
20/09/2014	0810314/14-3	10451 - NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	VP: 2. Como este medicamento é imereitor? 7.3. Quando não deve usar este medicamento? 4. O que deve saber antes de usar este medicamento? 7.7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este	VP/VPIS	5 MG COM X100 10MG COM X50

Biolab Sinus Tapasul (Profissional) - 0472018

Biolab Sinus Tapasul (Profissional) - 0472018

26/06/2014	0502354148	10458 - NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	n/a	n/a	n/a	n/a	5 MG COM X100 10MG COM X50
							VP/VPIS
							Versão Inicial
							medicamento? 7.7. Como este medicamento pode me causar? 7.9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada no medicamento? VPIS: 2. Resultado de eficácia? 7.3. Características farmacológicas? 7.5. Adversidades e reações? 7.9. Reações alérgicas.

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.



UNIÃO QUÍMICA

FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

cloridrato de tramadol

Medicamento genérico Lei n.º 9.787, de 1999

Solução Injetável



CAPÍTULO 22 - ANESTÉSICOS

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO:

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução injetável 50 mg/mL; embalagem com 50 ampolas de 1 mL e 50 ampolas de 2 mL.

VIA ENDOVENOSA/INTRAMUSCULAR (EVI/IM)

USO ADULTO ACIMA DE 16 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém:
cloridrato de tramadol 50 mg
Veículo: acetato de sódio tri-hidratado e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O cloridrato de tramadol solução injetável é indicado para dor de caráter agudo, subagudo e crônico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estados Clínicos

O tramadol foi administrado em dose única e oral de 50, 75 e 100 mg a pacientes com dores geradas após procedimentos cirúrgicos e cirurgias bucais (extração de molares impactados).

Em um modelo de dose única em dor após cirurgia bucal, em muitos pacientes o alívio da dor foi alcançado com doses de 50 e 75 mg de tramadol. A dose de 100 mg de tramadol tende a promover analgesia superior à de 60 mg de fosfato de codeína, mas não foi tão eficaz como a combinação de 650 mg de ácido acetilsalicílico com 60 mg de fosfato de codeína.

O tramadol foi estudado em três estudos clínicos controlados, em longo prazo, envolvendo um total de 820 pacientes, onde 530 deles receberam tramadol. Pacientes com uma variedade de condições de dor crônica foram estudados em um estudo clínico duplo-cego com duração de um a três meses. Doses diárias médias de aproximadamente 250 mg de tramadol em doses divididas, foram geralmente comparáveis a cinco doses diárias de 100 mg de paracetamol com 30 mg de fosfato de codeína, a cinco doses diárias de 325 mg de ácido acetilsalicílico com 30 mg de fosfato de codeína ou a duas ou três doses diárias de 500 mg de paracetamol com 5 mg de cloridrato de oxycodona.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O tramadol é um analgésico opioide de ação central. É um agonista puro não seletivo dos receptores opióides μ (mi), δ (delta) e κ (kappa), com uma afinidade maior pelo receptor μ (mi). Outros mecanismos que contribuem para o efeito analgésico de tramadol são a inibição da recaptação neuronal de noradrenalina e o aumento da liberação de serotonina.

O tramadol tem um efeito antitussígeno. Em contraste com a morfina, de uma maneira geral, doses analgésicas de tramadol não apresentam efeito depressor sobre sistema respiratório. A modificação gastrointestinal também não é afetada. Os efeitos no sistema cardiovascular tendem a ser leves. Foi relatado que a potência de tramadol é 1/10 a 1/6 da potência da morfina.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intramuscular em humanos, tramadol é rápida e completamente absorvido; o pico médio de concentração sérica (C_{max}) é atingido após 45 minutos, e a biodisponibilidade é quase 100%. Mais de 90% de tramadol é absorvido após administração oral em humanos (cloridrato de tramadol cápsulas). A meia-vida de absorção é de 0,38 \pm 0,18 h. Uma comparação das áreas sob as curvas das concentrações séricas de tramadol (AUC) após administração oral e i.v. mostra uma biodisponibilidade de 68 \pm 13% para cloridrato de tramadol cápsulas. Comparado com outros analgésicos opióides a biodisponibilidade absoluta de cloridrato de tramadol cápsulas é extremamente alta.

Os picos de concentrações séricas são alcançados 2h após administração de cloridrato de tramadol cápsulas. Após administração de cloridrato de tramadol Retard, o pico de concentração plasmática C_{max} é de 141 \pm 40 ng/mL após 4,9 horas.

A farmacocinética de cloridrato de tramadol comprimidos e solução oral não são significativamente diferentes de cápsulas em relação à extensão da biodisponibilidade, medida pela AUC. Houve uma diferença de 10% na C_{max} entre cloridrato de tramadol cápsulas e

cloridrato de tramadol

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Solução Injetável

50 mg/mL

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

011125
cg

778

comprimidos. O tempo para alcançar a C_{max} foi de 1 hora para cloridrato de tramadol solução oral, 1.5 horas para comprimidos e 2.2 horas para cápsulas refinando a rápida absorção das formas líquidas orais.
O tramadol apresenta uma alta afinidade letidial (V_d(l/kg) = 203 ± 40 L) e cerca de 20% liga-se às proteínas plasmáticas.
O tramadol atua essa as barreiras plasmáticas e hematoencefálicas. Pequenas quantidades de tramadol e do derivado O-desmetil são encontrados no leite materno (0.1% a 0.02% da dose aplicada, respectivamente).

A inibição das isoenzimas CYP3A4 e/ou CYP2D6 envolvidos na biotransformação de tramadol pode afetar a concentração plasmática da dose administrada. A meia-vida de eliminação (t_{1/2}) é de aproximadamente 6 horas, independentemente da via de administração. Em tramadol os seus metabólitos são quase completamente excretados via renal. A excreção urinária cumulativa é 90% da radioatividade total da dose administrada. A meia-vida de eliminação (t_{1/2}) é de aproximadamente 6 horas, independentemente da via de administração. Em pacientes acima de 75 anos de idade, a meia-vida de eliminação pode ser prolongada por um fator de aproximadamente 1.4. Em pacientes com cirrose hepática, as meias-vidas de eliminação são de 13.3 ± 4.9 h (tramadol) e 18.5 ± 4.9 h (O-desmetiltramadol). Em um caso extremo, determinou-se 22.3 h e 36 h, respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 5 mL/minuto), os valores foram 11 ± 3.2 h e 16.9 ± 3 h, em um caso extremo 19.5 h e 43.2 h, respectivamente.

Em humanos, o tramadol é metabolizado principalmente por N- e O-desmetilação e conjugação dos produtos da O-desmetilação com ácido glucônico. Somente o O-desmetiltramadol é farmacologicamente ativo. Há diferenças quantitativas interindividuais consideráveis entre os outros metabólitos. Até o momento, onze metabólitos foram detectados na urina. Experimentos em animais demonstraram que O-desmetiltramadol é 2-4 vezes mais potente do que o fármaco inalterado. A meia-vida t_{1/2} (6 voluntários saudáveis) é de 7.9 h (5.4 - 9.6 h), bastante similar à meia-vida de tramadol.

O tramadol tem um perfil farmacocinético linear dentro da faixa de doses terapêuticas.

A relação entre concentrações séricas e o efeito analgésico é dose-dependente, mas variam consideravelmente em casos isolados. Uma concentração sérica de 100-300 ng/mL é tóxicamente eficaz.

Após a administração repetida oral e parenteral de tramadol por 6-26 semanas em ratos e cães, e após administração oral por 12 meses em cães, testes hematológicos, clínico-químicos e histológicos não demonstraram evidências de alterações relacionadas à substância. Somente ocorrem manifestações no sistema nervoso central após doses altas, consideravelmente acima da dose terapêutica (agitação, salivação, convulsão e redução do ganho de peso). Ratos e cães toleraram doses orais de 20 mg/kg e 10 mg/kg de peso corpóreo, respectivamente, e cães toleraram doses retais de 20 mg/kg de peso corpóreo, sem qualquer respiração.

Em ratos, doses de no mínimo 50 mg/kg/dia de tramadol causaram toxicidade materna e aumento da mortalidade neonatal. Os problemas com a pele foram distúrbios de ossificação e retardado na abertura vaginal e dos olhos. A fertilidade masculina não foi afetada. Após doses elevadas (mínimo de 50 mg/kg/dia), as fêmeas sofreram redução na ocorrência de gravidez. Em coelhos, foi relatada toxicidade materna em doses superiores a 125 mg/kg e anormalias esqueléticas na prole.

Em alguns testes *in vitro*, houve evidência de efeitos mutagênicos. Estudos *in vivo* não demonstraram tais efeitos. Até o momento, tramadol pode ser classificado como não mutagênico.

Foram realizados estudos quanto ao potencial hematológico do cloridrato de tramadol em ratos e camundongos. O estudo em ratos, não demonstrou evidência de aumento na incidência de tumores devido a essa substância. No estudo em camundongos, houve uma incidência aumentada de adenomas de células hepáticas em animais machos (aumento dose-dependente, não significativo a partir de 15 mg/kg) e um aumento nos tumores pulmonares em fêmeas de todos os grupos de doses (significativo, mas não dose-dependente).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cloridrato de tramadol é contraindicado:

- a pacientes que apresentem hipersensibilidade a tramadol ou a qualquer componente da fórmula;
- nas intoxicações agudas por álcool, hipnóticos, analgésicos, opioides e outros psicotrópicos;
- a pacientes em tratamento com inibidores da MAO, ou pacientes que foram tratados com esses fármacos nos últimos 14 dias (vide item 6. Interações Medicamentosas);
- a pacientes com epilepsia não controlada adequadamente com tratamento;
- para tratamento de abstinência de narcóticos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O cloridrato de tramadol deve ser usado com cautela nas seguintes condições:

- dependência aos opioides, ferimentos na cabeça;
- choque, distúrbio do nível de consciência de origem não estabelecida, pacientes com distúrbios da função respiratória em do centro respiratório;
- pressão intracraniana aumentada

O cloridrato de tramadol deve somente ser usado com cautela nos pacientes sensíveis aos opioides.

Foram relatadas convulsões em pacientes recebendo tramadol nas doses recomendadas. O risco pode aumentar quando as doses de cloridrato de tramadol excederem a dose diária máxima recomendada (400 mg). O cloridrato de tramadol pode elevar o risco de convulsões em pacientes tomando concomitantemente outros medicamentos que reduzem o limiar para crises convulsivas (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Medicamentosos). Pacientes com epilepsia, ou aqueles susceptíveis a convulsões, somente deveriam ser tratados com tramadol sob circunstâncias inevitáveis.

O cloridrato de tramadol apresenta um baixo potencial de dependência. No uso em longo prazo, pode-se desenvolver tolerância e dependência física e psíquica. Pacientes com tendência à dependência ou ao abuso de medicamentos, só devem utilizar cloridrato de tramadol por períodos curtos e sob supervisão médica rigorosa. O cloridrato de tramadol não é indicado como substituto em pacientes dependentes de opioides. Embora o tramadol seja um agonista opioide, tramadol não pode suprimir os sintomas da síndrome de abstinência da morfina.

Efeitos na Habilidade de Dirigir Veículos e Operar Máquinas

Mesmo quando administrado de acordo com as instruções da bula, cloridrato de tramadol pode causar efeitos tais como sonolência e tontura e, portanto, pode prejudicar as reações do paciente ao dirigir veículos ou operar máquinas.

Esse fato diz respeito particularmente ao uso concomitante de bebidas alcoólicas ou substâncias psicoativas.

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

Uso durante a Gravidez

Estudos em animais revelaram que o tramadol, em doses muito altas, afeta o desenvolvimento dos órgãos, ossificação e a taxa de mortalidade neonatal. O tramadol atravessa a barreira placentária. Como não estão disponíveis evidências adequadas na segurança de tramadol em mulheres grávidas, cloridrato de tramadol não deve ser utilizado durante a gravidez.

O tramadol administrado antes ou durante o trabalho de parto, não afeta a contratilidade uterina. Em neonatos, pode induzir alterações na taxa respiratória, normalmente de importância clínica não relevante. O uso crônico durante a gravidez pode levar a sintomas de abstinência neonatal.

O cloridrato de tramadol é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação

Durante a lactação deve-se considerar que cerca de 0,1% da dose de tramadol é secretada no leite materno. O cloridrato de tramadol não deve ser administrado a lactantes. Geralmente, não há necessidade de interromper a amamentação após uma única administração de cloridrato de tramadol.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cloridrato de tramadol não deve ser combinado com inibidores da MAO (vide item 4. Contraindicações).

Foram observadas interações medicamento-séras com inibidores da MAO, com risco de vida com repercussão sobre o sistema nervoso central, função respiratória e cardiovascular quando houve pré-medicação de inibidores da MAO nos últimos 14 dias antes do uso do opioide potêntia. As mesmas interações não podem ser descartadas durante o tratamento com cloridrato de tramadol. A administração concomitante de cloridrato de tramadol com outros fármacos depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool, pode potencializar os efeitos no SNC (vide item 9. Reações Adversas).

Os resultados dos estudos de farmacocinética demonstraram que o momento que a administração prévia ou concomitante de cloridrato de tramadol (inibidor enzimático) não é comum ocorrer interações clinicamente relevantes. Administração prévia ou simultânea de carbamazepina (indutor enzimático) pode reduzir o efeito analgésico e a duração da ação.

O cloridrato de tramadol pode induzir convulsões e aumentar o potencial de inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outros fármacos que diminuem o limiar para crises convulsivas (tais como bupropiona, nifedazepina, mirtazapina, tetratrocambinol).

O uso terapêutico concomitante de tramadol e drogas serotonérgicas, tais como inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina, inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos e mirtazapina podem causar toxicidade de serotonina. A síndrome da serotonina é possível quando um dos seguintes é observado:

- cãibras espásticas;
- cãibras induzíveis ou ocular com agitação ou diáforese;
- tremor e hiperreflexia;
- hipertensão e temperatura corporal > 38°C e cãibras induzíveis ou cãibras;

Após a interrupção de medicamentos serotonérgicos, geralmente observa-se uma melhora rápida. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.

O tratamento com cloridrato de tramadol concomitante com derivado cumarínicos (warfarina) deve ser cuidadosamente monitorado devido a efeitos de aumento no tempo de protrombina (INR) com risco de sangramento e de equimoses em alguns pacientes.

Outros fármacos inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol e a eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-desmetilação) e do metabólito ativo O-desmetilado. A importância clínica de tal interação não é conhecida (vide item 9. Reações Adversas).

Em um número limitado de estudos pré- ou pós-operatório de um antineoplásico agonista 5-HT₂ ondansetron aumentou a frequência de tramadol em pacientes com dor pós-operatória.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

1 mL + 6 mL	2 mL + 12 mL	7.1 mg/mL
1 mL + 7 mL	2 mL + 14 mL	6.3 mg/mL
1 mL + 8 mL	2 mL + 16 mL	5.6 mg/mL
1 mL + 9 mL	2 mL + 18 mL	5.0 mg/mL

De acordo com os seus cálculos, diluir os conteúdos da ampola de cloridrato de tramadol adicionando um diluente adequado, misturar e administrar o volume calculado da solução diluída. Descartar o excesso de solução para injeção.

Incompatibilidades

O cloridrato de tramadol solução injetável demonstrou ser incompatível (misturável) com soluções injetáveis de diclofenaco, indometacina, fenibutazona, diazepam, flunitrazepam, nictalolan e tiratrito de glicérol.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal e/ou Hepática

A eliminação de tramadol é retardada em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática. Nesses pacientes, o prolongamento dos intervalos entre as doses deve ser considerado de acordo com a necessidade do paciente.

Uso em Idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos (até 75 anos) sem manifestação clínica hepática ou insuficiência renal. Em pacientes idosos (acima de 75 anos) a eliminação pode ser prolongada. Portanto, se necessário, o intervalo de dose deve ser aumentado de acordo com as necessidades do paciente.

Duração do Tratamento

O tratamento com cloridrato de tramadol deve ser efetuado apenas pelo período de tempo necessário. Se for necessário tratamento prolongado da dor devido à natureza e gravidade da dor, deve-se estabelecer sua duração e dosagem, ocorrendo monitoramento regular e cuidadoso, e fazer algumas interrupções (pausas) na administração do fármaco se necessário.

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça-se de utilizar cloridrato de tramadol no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Não se deve tomar a dose esquecida e a dose seguinte juntas. Não se deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comumente relatadas são náusea e tontura, ambas ocorrendo em mais que 10% dos pacientes. As frequências são definidas a seguir:

Muito comum: $\geq 1/10$

Comum: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Frequente: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$

Muito rara: $< 1/10000$

Não conhecido: não pode ser estimado dos dados disponíveis

Transfornos cardíacos

Frequente: regulação cardiovascular (palpitação, taquicardia). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

Rara: bradicardia.

Investigações

Rara: aumento na pressão sanguínea

Transfornos vasculares

Frequente: regulação cardiovascular (hipotensão postural ou colapso cardiovascular). Estas reações adversas podem ocorrer especialmente no caso de administração intravenosa e em pacientes que estão fisicamente estressados.

Rara: alterações no apetite.

Transfornos de metabolismo e nutrição

Rara: depressão respiratória, tonturas e do medastino

Rara: depressão respiratória, dispnéia.

Se as doses recomendadas forem excedidas consideravelmente e outros substâncias depressoras centrais forem administradas concomitantemente depressão respiratória pode ocorrer.

Foi relatada morte de asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.

Transfornos do sistema nervoso

Muito raro: tontura.

Mantém o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C); proteger da luz. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Tudo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Aspecto físico: Líquido límpido, incolor a levemente amarelado, isento de partículas estranhas visíveis.

8. FISIOLÓGIA E MODO DE USAR

Para se obter efeito ótimo, a fisiologia deve ser individualizada, ajustando-se a intensidade da dor e sensibilidade individual do paciente. O esquema posológico recomendado serve como guia geral. A princípio, deve ser selecionada a menor dose analgésica eficaz. O tratamento da dor crônica exige um esquema fixo de dosagem.

As doses usuais diferem recomendadas a seguir preenchem as necessidades da maioria dos pacientes, embora existam casos que necessitam de doses mais elevadas.

Adultos e jovens com mais de 16 anos de idade:

Forma Farmacéutica	Dose única	Dose diária	Modo de uso
50 mg/mL solução injetável	1 a 2 ampolas IV 1 a 2 ampolas IM	Até 8 ampolas	Por via intravenosa: por injeção lenta (1 mL/min), ou em solução por gotejamento
100 mg/2mL solução injetável	1 ampola IV 1 ampola IM	Até 4 ampolas	Por via intravenosa: por injeção lenta (1 mL/min), ou em solução por gotejamento

Se o alívio da dor for insuficiente, a dose pode ser aumentada até 150 mg ou 200 mg 2 vezes/dia de cloridrato de tramadol.

O cloridrato de tramadol pode ser administrado com ou sem alimentos.

Se após administração de dose única de 50 mg de tramadol (1 ampola de 50 mg) o alívio da dor não for alcançado dentro de 30-60 minutos, uma segunda dose única de 50 mg pode ser administrada.

Em caso de dor grave, se a necessidade for maior, uma dose maior de cloridrato de tramadol (100 mg de tramadol) pode ser considerada para doses iniciais, a critério médico.

Dependendo da intensidade da dor, o efeito dura 4 - 8 horas. Normalmente não se devem exceder doses de 400 mg/dia (8 ampolas de 50 mg ou 4 ampolas de 100 mg).

Entretanto, no tratamento da dor grave proveniente de tumor e na dor pós-operatória grave, podem ser necessárias doses mais elevadas, sempre a critério médico.

Para o tratamento da dor aguda pós-operatória doses ainda maiores podem ser necessárias para a analgesia pretendida no período imediatamente pós-operatório. Geralmente, as necessidades após 24 horas não são maiores que a administração normal.

Após a abertura da ampola de cloridrato de tramadol (50 ou cloridrato de tramadol) (100 solução injetável, qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

Cálculo do volume de injeção

1) Calcular a dose total de cloridrato de tramadol (mg) requerida: peso corporal (kg) x dose (mg/kg)

2) Calcular o volume (mL) da solução diluída a ser injetada: dividir a dose total (mg) por uma concentração apropriada da solução diluída (mg/mL - ver tabela abaixo).

Tabela: Diluição de cloridrato de tramadol solução para injeção

cloridrato de tramadol 50 mg/1mL solução para injeção + diluente adicionado	cloridrato de tramadol 100 mg/2mL solução para injeção + diluente adicionado	Concentração da solução diluída para injeção (mg de cloridrato de tramadol/mL)
1 mL + 1 mL	2 mL + 2 mL	25.0 mg/mL
1 mL + 2 mL	2 mL + 4 mL	16.7 mg/mL
1 mL + 3 mL	2 mL + 6 mL	12.5 mg/mL
1 mL + 4 mL	2 mL + 8 mL	10.0 mg/mL
1 mL + 5 mL	2 mL + 10 mL	8.3 mg/mL

(Handwritten signatures and initials)

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Teodoro de Brito, 90
Embri-Gineta - SP CEP: 06900-000 SAC 0800 11 1559
CNPJ: 60.665.981/0001-18 Indústria Brasileira
Fam. Resp.: Florentino de Jesus Kneues
CRE-SP: 49136

Fabricado na unidade Fabril:
Rua José Pedro de Souza, 105 - Povo Alegre - MG
CEP 37550-000 - CNPJ 60.665.981/0005-41
Indústria Brasileira



Contra: dor de cabeça, sonolência.
Rara: transtornos da fala, parestesia, tremor, convulsão epiléptica, contrações musculares involuntárias, coordenação anormal, síncope.
Convulsão ocorreu principalmente após a administração de altas doses de tramadol ou após o tratamento concomitante com fármacos que podem diminuir o limiar para crise convulsiva.

Transtornos psiquiátricos
Rara: alucinação, confusão, distúrbios do sono, delírios, ansiedade e pesadelos.
As reações adversas psíquicas podem ocorrer após administração de tramadol que varia individualmente em intensidade e natureza (dependendo da personalidade do paciente e duração do tratamento). Esses efeitos incluem alteração no humor (geralmente euforia, ocasionalmente dor), alterações em atividade (geralmente supressão, ocasionalmente elevação) e alterações na capacidade cognitiva e sensorial (por ex.: comportamento de decisão, problemas de percepção). Pode ocorrer dependência da droga.

Os sintomas das reações de abstinência, similares àquelas ocorrendo durante a retirada de opiáceos, podem ocorrer como segue: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hiperreflexia, tremor e sintomas gastrointestinais.
Outros sintomas que foram vistos muito raramente com a descontinuação de tramadol incluem: ataques de pânico, ansiedade grave, alucinações, parestesia, zumbido e sintomas não usuais do SNC (como confusão, ilusões, despersonalização, desrealização, paranoia).

Transtornos do olho

Rara: visão, miopia, visão turva.

Transtornos gastrointestinais

Muito comum: náusea.

Comum: constipação, boca seca, vômito.

Frequente: úsua de vômito, desconforto gastrointestinal (uma sensação de pressão no estômago, distensão abdominal), diarreia.

Transtornos da pele e tecidos subcutâneos

Comum: reações dérmicas (por ex.: prurido, *rash*, urticária).

Comum: lipedírmose.

Transtornos musculoesqueléticos e tecidos conectivos

Rara: fraqueza motora.

Transtornos hepatobiliares

Em poucos casos isolados foi relatado aumento nos valores das enzimas hepáticas em associação temporal com uso terapêutico de tramadol.

Transtornos do trato urinário e renal

Rara: distúrbios de micção (distúria e retenção urinária).

Transtornos do sistema imune

Rara: reações alérgicas (como dispnéia, broncoespasmo, tosse, edema angioneurótico) e anafilaxia.

Transtornos gerais e condições do local de administração

Comum: fadiga.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Em princípio, no caso de intoxicação com tramadol, são esperados sintomas similares aos outros analgésicos de ação central (opioides). Estes incluem em particular miose, vômito, colapso cardiovascular, distúrbios de consciência podendo levar ao coma, convulsões e depressão respiratória até parada respiratória.

Tratamento

Aplicar medidas de emergência gerais. Manter a via respiratória pérvia (aspiração), manutenção da respiração e circulação dependendo dos sintomas. O antídoto no caso de depressão respiratória é a naloxona. Em experimentos animais a naloxona não apresentou efeito no caso de convulsões. Em tais casos, deve-se administrar diazepam intravenosamente.

Em caso de intoxicação com formulações orais, é recomendada descontaminação gastrointestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica dentro de 2 horas após a ingestão de tramadol. Descontaminação gastrointestinal tardia pode ser útil no caso de intoxicação com grandes quantidades ou com formulações de liberação prolongada.

O tramadol é pouco eliminado do soro por hemodialise ou hemofiltração. Portanto, o tratamento de intoxicação aguda com clonidrina de tramadol apenas com hemodialise ou hemofiltração não é apropriado.

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

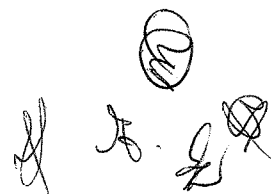
**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Registro MS - 1.0497 1/13

011129
cg

Histórico de Alteração para a Bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
	GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)



779

FQM

011130
B

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

MAREVAN®
varfarina sódica

APRESENTAÇÕES:

- Comprimidos – varfarina sódica 2,5 mg - embalagem contendo blister com 60 comprimidos.
- Comprimidos – varfarina sódica 5 mg - embalagem contendo blister com 10, 30 ou 150 comprimidos.
- Comprimidos – varfarina sódica 7,5 mg - embalagem contendo blister com 30 comprimidos.

VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

- Cada comprimido de 2,5 mg contém:
varfarina sódica.....2,5 mg
- Excipientes: lactose monoidratada, amarelo de quinolina, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e água.
- Cada comprimido de 5 mg contém:
varfarina sódica.....5 mg
- Excipientes: lactose monoidratada, corante vermelho ponceau 4R, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e água.
- Cada comprimido de 7,5 mg contém:
varfarina sódica.....7,5 mg
- Excipientes: lactose monoidratada, corante azul FDC nº 1, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e água.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1-INDICAÇÕES

Marevan® é indicado para a prevenção primária e secundária do tromboembolismo venoso, na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com prótese de válvulas cardíacas ou fibrilação atrial e na prevenção do acidente vascular cerebral, do infarto agudo do miocárdio e da recorrência do infarto. Os anticoagulantes orais também estão indicados na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com doença valvular cardíaca.

Marevan_AR030914_Bula Profissional de Saúde

Marevan_AR030914_Bula Profissional de Saúde

MAREVAN®

Farmoquímica S/A
Comprimido
2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg

FQM

2-RESULTADOS DE EFICÁCIA

Fibrilação Atrial (FA)

Em cinco estudos clínicos prospectivos, randomizados e controlados, envolvendo 3.711 pacientes com FA não reumática, a varfarina sódica reduziu significativamente o risco de tromboembolismo sistêmico, incluindo acidente vascular cerebral (vide Tabela 1). A redução do risco variou de 60% a 86% em todos os estudos clínicos, exceto em um (CAFA: 45%), que foi interrompido prematuramente devido aos resultados positivos publicados de dois desses estudos. A incidência de sangramentos importantes nesses estudos clínicos variou de 0,6 a 2,7% (vide Tabela 1).^(1, 2, 3, 4, 5)

Tabela 1: Estudos clínicos sobre a varfarina sódica em pacientes com FA não reumática.*

Estudo	Nº de pacientes		PTR	RNI	Tromboembolismo		Sangramento Importante (%)	
	Pacientes tratados com varfarina	Pacientes controles			Redução do risco (%)	Valor de p	Pacientes tratados com varfarina	Pacientes controle
AFASAK ⁽¹⁾	335	336	1,5-2,0	2,8-4,2	60	0,027	0,6	0,0
SPAFC ⁽²⁾	210	211	1,3-1,8	2,0-4,5	67	0,01	1,9	1,9
BAATAF ⁽³⁾	212	208	1,2-1,5	1,5-2,7	86	<0,05	0,9	0,5
CAFA ⁽⁴⁾	187	191	1,3-1,6	2,0-3,0	45	0,25	2,7	0,5
SPINAF ⁽⁵⁾	260	266	1,2-1,5	1,4-2,8	79	0,001	2,3	1,5

*Todos os resultados dos estudos com a varfarina versus controle se basearam na análise por intenção-de-tratar; incluíram acidente vascular cerebral sistêmico e tromboembolismo sistêmico e excluíram acidente vascular cerebral hemorrágico e ataque isquêmico transitório.

PTR = (protrômbin ratio, relação de protrombina), RNI = Razão (ou Índice) de Normalização Internacional.

Estudos em pacientes com FA e estenose mitral sugerem um benefício anticoagulante com o uso de Marevan®.

Infarto do Miocárdio

O estudo WARIS (Estudo de Recidiva de Infarto com varfarina) foi um estudo duplo-cego, randomizado, envolvendo 1.214 pacientes, em duas a quatro semanas após o infarto, tratados com varfarina até uma RNI - alvo de 2,8 a 4,8. O desfecho primário foi uma combinação entre a mortalidade total e a recidiva de infarto. Foi avaliado um desfecho secundário de eventos vasculares cerebrais. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de trinta e sete meses. Os resultados de cada desfecho separadamente, incluindo uma análise de morte vascular, são apresentados na Tabela 2.⁽⁶⁾

Tabela 2: Análise dos desfechos de eventos separados.

Evento	varfarina (N=607)	Placebo (N=607)	RR (IC95%)	% Redução do risco (valor de p)
Acompanhamento Total	2018	1944		
Pacientes-Ano	94 (4,7/100 pa)	123 (6,3/100 pa)	0,76 (0,60, 0,97)	24 (p=0,030)
Mortalidade Total	82 (4,1/100 pa)	105 (5,4/100 pa)	0,78 (0,60, 1,02)	22 (p=0,068)
Recidiva de IM	82 (4,1/100 pa)	124 (6,4/100 pa)	0,66 (0,51, 0,85)	34 (p=0,001)
Evento Vascular Cerebral	20 (1,0/100 pa)	44 (2,3/100 pa)	0,46 (0,28, 0,75)	54 (p=0,002)

RR = Risco Relativo; Redução do risco = (1-RR); IC = Intervalo de Confiança; IM = Infarto do Miocárdio; pa = pacientes-ano.

Válvulas Cardíacas Mecânicas e Bioprotéticas

Em um estudo prospectivo, randomizado, aberto e de controle positivo, envolvendo 254 pacientes com válvulas cardíacas mecânicas e protéticas, o intervalo sem ocorrência de tromboembolismo foi considerado significativamente maior nos pacientes tratados com varfarina sódica isoladamente, em comparação aos pacientes tratados com a associação dipiridamol/ácido acetilsalicílico (p<0,005) e pentoxifilina/ácido acetilsalicílico (p<0,05) (vide Tabela 3).⁽⁷⁾

Tabela 3 - Estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto e de controle positivo, de varfarina sódica em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas protéticas.

Evento	Pacientes tratados com	
	varfarina sódica	dipiridamol/ácido acetilsalicílico
Tromboembolismo	2,2/100 pa	8,6/100 pa
Sangramento importante	2,5/100 pa	0,0/100 pa

pa = paciente por ano

Em um estudo clínico prospectivo aberto, comparando a terapia de intensidade moderada (RNI de 2,65) versus a terapia de alta intensidade (RNI de 9,0) com varfarina sódica, em 258 pacientes portadores de válvulas cardíacas mecânicas protéticas, os casos de tromboembolismo ocorreram com frequência semelhante nos dois grupos (4,0 e 3,7 eventos/100 pacientes-ano, respectivamente). O sangramento importante foi mais comum no grupo de alta intensidade (vide Tabela 4).⁽⁸⁾

Tabela 4 - Estudo clínico prospectivo e aberto de varfarina em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas protéticas.

Evento	Terapia de intensidade moderada com varfarina (RNI 2,65)	Terapia de alta intensidade com varfarina (RNI 9,0)
Tromboembolismo	4,0/100 pa	3,7/100 pa
Sangramento importante	0,95/100 pa	2,1/100 pa

pa = paciente por ano

Em um estudo clínico randomizado com 210 pacientes, comparando dois tratamentos de intensidades diferentes com varfarina sódica (RNI de 2,0 a 2,25 versus RNI 2,5 a 4,0) por um período de três meses após a substituição do tecido da válvula cardíaca, os casos de tromboembolismo ocorreram com uma frequência semelhante nos dois grupos (eventos embólicos importantes 2,0% versus 1,9%, respectivamente, e eventos embólicos menores 10,8% versus 10,2%, respectivamente). Hemorragias importantes ocorreram em 4,6% dos pacientes na terapia de maior intensidade, quando comparadas a nenhuma complicação na terapia de menor intensidade.⁽⁹⁾

- Petersen P, Boysen G, Godfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989 Jan 28;1:175-9 (AFASAK Study).
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991 Aug;84(2):527-39 (SPAF Study).
- The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 1990 Nov 29;323(22):1505-11 (BAATAF Study).
- Comolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991 Aug;18:349-55.
- Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Stenrauf H, Kurtzke JF, Nizarian SM, Reithford MJ. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans

Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992 Nov 12;327:1406-12 (SPINAF Study).

- Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:147-52 (WARIS Study)
- Mok CK, Boey J, Wang R, et al. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for prevention of prosthetic valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circ*.1985;72:1059-1063.
- Saur JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med*. 1990;322:428-432.
- Turpie AG, Hirsh J, Gunstensen J, Neilson H, Gent M. Randomized comparison to two intensities of oral anti-coagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*. 1988;331:1242-1245.

3-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

A varfarina atua inibindo a síntese de fatores de coagulação dependentes da vitamina K, incluindo os fatores II, VII, IX e X, e as proteínas anticoagulantes C e S. A vitamina K é um cofator essencial para a síntese pós-ribossômica dos fatores de coagulação dependentes dela. A vitamina K promove a biossíntese de resíduos do ácido gama-carboxiglutâmico nas proteínas que são essenciais para a atividade biológica. Supõe-se que a varfarina interfira na síntese do fator de coagulação através da inibição, redução e regeneração da vitamina K1-epóxido.

O efeito de anticoagulação geralmente ocorre em vinte e quatro horas após a administração de Marevan®. No entanto, a ocorrência do efeito anticoagulante máximo pode demorar de setenta e duas a noventa e seis horas. A duração da ação de uma dose única de Marevan® é de dois a cinco dias. Seus efeitos podem se tornar mais evidentes com a manutenção do tratamento, de acordo com a sobreposição dos efeitos de cada dose administrada. O efeito do Marevan® depende diretamente das meias-vidas dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K e proteínas anticoagulantes afetadas: Fator II: sessenta horas; VII: quatro a seis horas; IX: vinte e quatro horas e X: quarenta e oito a setenta e duas horas, e proteínas C e S são de, aproximadamente, oito e trinta horas, respectivamente.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

Marevan® é praticamente absorvido por completo após a administração oral, sendo a concentração sérica máxima geralmente atingida nas primeiras quatro horas.

Distribuição

A varfarina tem um volume de distribuição aparentemente relativamente pequeno, de 0,14 L/kg, aproximadamente. A fase de distribuição, que dura de seis a doze horas, pode ser percebida após a administração oral de uma solução aquosa. Aproximadamente 99% da droga é ligada às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

A varfarina é estereosseletivamente metabolizada por enzimas microsossômicas hepáticas do citocromo P-450 (CYP450) em metabólitos hidroxilados inativos (via predominante), e por redutases em metabólitos reduzidos (álcoois de varfarina), com atividade anticoagulante mínima. Os metabólitos da varfarina identificados incluem a d-hidrovarfarina, dois álcoois diastereoisômeros e 4-, 6-, 7-, 8- e 10-hidroxiwarfarina. As isoenzimas do citocromo P-450 envolvidas no metabolismo da varfarina incluem a 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 e 3A4. O CYP2C9, uma enzima polimórfica, é provavelmente a principal forma do P-450 hepático humano que modula a atividade anticoagulante *in vivo* da varfarina. Pacientes com uma ou mais variações dos alelos da isoenzima 2C9 apresentam um *clearance* da S-varfarina diminuído.

Excreção

A meia-vida terminal da varfarina após uma dose única é, aproximadamente, uma semana. No entanto, a meia-vida efetiva varia de vinte a sessenta horas, com uma média de aproximadamente quarenta horas. O *clearance* da R-varfarina é geralmente metade do *clearance* da S-varfarina. Assim, uma vez que os volumes de distribuição são semelhantes, a meia-vida da R-varfarina é maior que a da S-varfarina. A meia-vida da R-varfarina varia de trinta e sete a oitenta e nove horas, ao passo que a meia-vida da S-varfarina varia de vinte e uma a quarenta e três horas. Estudos com a droga marcada radioativamente demonstraram que até 92% da dose administrada por via oral é recuperada na urina, principalmente sob a forma de metabólitos. Uma quantidade muito pequena de varfarina não metabolizada é excretada na urina. A excreção urinária ocorre na forma de metabólitos.

Pacientes Idosos

Os pacientes com idade igual ou superior a 60 anos parecem apresentar uma resposta de Razão Normalizada Internacional (RNI) maior que a esperada para os efeitos anticoagulantes da varfarina. A causa do aumento da sensibilidade aos efeitos anticoagulantes da varfarina nessa faixa etária é desconhecida, mas pode ser devida à combinação de fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Informações limitadas sugerem que não há diferença no *clearance* da S-varfarina. No entanto, pode haver uma discreta redução no *clearance* da R-varfarina nos pacientes idosos em comparação com os jovens. Portanto, conforme a idade do paciente aumenta, é geralmente necessária uma dose menor de varfarina para que se atinja um nível terapêutico de anticoagulação.

Disfunção Renal

Pacientes com disfunção renal têm maior propensão para diátese hemorrágica. Pacientes com disfunção renal que fazem tratamento com varfarina devem monitorar a RNI cuidadosamente.

Disfunção Hepática

A disfunção hepática pode potencializar a resposta à varfarina através do comprometimento da síntese dos fatores de coagulação e da redução do metabolismo da varfarina.

4-CONTRAINDICAÇÕES

- Durante as primeiras 24 horas antes ou após cirurgia ou parto.
- Gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, devido à possibilidade de má-formação fetal. A administração a gestantes em estágios mais avançados está associada à hemorragia fetal e aumento na taxa de aborto.
- Aborto incompleto.
- Doenças hepáticas ou renais graves.
- Hemorragias.
- Hipertensão arterial grave não controlada.
- Endocardite bacteriana.
- Aneurisma cerebral ou aórtico.
- Hemofilia.
- Doença ulcerativa ativa do trato gastrointestinal.
- Feridas ulcerativas abertas.
- Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Gravidez

Se administrado no primeiro trimestre da gravidez, Marevan® pode causar pontilhado ósseo no feto e anormalidades faciais e do sistema nervoso central, que também podem se desenvolver após administração no segundo e terceiro trimestres. A administração a gestante, em estágios mais avançados da gravidez, está associada à hemorragia fetal e aumento da taxa de aborto.

Categoria X de risco na gravidez. 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. A varfarina é reconhecidamente teratogênica.

5-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Marevan® não deve ser administrado a pacientes que apresentem sangramento ativo. Em geral, não deve ser prescrito a pacientes com risco de hemorragia, embora possa ser usado com extrema precaução.
- Os idosos e pacientes com deficiência de vitamina K requerem cuidado especial, assim como aqueles com hipotireoidismo.
- Se houver interação medicamentosa com outro fármaco e risco de hemorragia grave, um deles deve ser suspenso.
- Em caso de suspeita de alteração do efeito do fármaco, a atividade anticoagulante deve ser cuidadosamente monitorada, a fim de se aumentar ou diminuir a sua dose, se necessário. O período crítico é aquele em que pacientes estabilizados com um anticoagulante iniciam o tratamento com um fármaco interagente ou quando se retira o fármaco interagente em pacientes antes estabilizados com a interação medicamentosa.
- Em caso de perda ou ganho de peso, o ajuste de dosagem deve ser considerado.

Idosos

A administração de varfarina em idosos deve ser realizada com muita cautela e monitoramento frequente.

Lactação

Com base na publicação de dados de quinze mulheres lactantes, a varfarina não foi detectada no leite humano. Dentre os quinze lactentes, seis apresentaram tempo de protombina dentro da faixa esperada. No entanto, o tempo de protombina não foi alcançado nos outros nove. Os lactentes devem ser monitorados quanto ao aparecimento de hematomas e sangramentos. Os efeitos em bebês prematuros não foram avaliados. Devem ser tomadas precauções quando Marevan® for administrado a mulheres lactantes.

6-INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medicamento

Deve-se ter cuidado no uso em conjunto de qualquer fármaco em pacientes recebendo tratamento com anticoagulante oral.

- A atividade da varfarina pode ser potencializada por esteróides anabólicos (como: etilestranol, metandrostenolona, noretandolona), amiodarona, amitriptilina/nortriptilina, azapropazona, azitronam, benzafibrato, cefamandol, cloranfenicol, hidrato de coral, cimetidina, ciprofloxacino, clofibrato, cotrimoxazol, danazol, destropropóxideno, destrotroxina, dipiridamol, eritromicina, neomicina,

Marevan..._AR030914...Bula Profissional de Saúde

- feprazona, fluconazol, glucoagon, metronidazol, miconazol, oxifenibutazona, fenformina, fenilbutazona, feniramidol, quimidina, salicilatos, sulfonamidas (ex: sulfatenazol, sulfapirazona), tamoxifeno, triclofos, diflunisal, flurbiprofeno, indometacina, ácido mefenâmico, piroxicam, sulindaco e, possivelmente, outros analgésicos anti-inflamatórios, cetoconazol, ácido nalidixico, norfloxacino, tetraciclina e outros antibióticos de largo espectro, alopurinol, dissulfiram, metilfenidato, paracetamol, fármacos para tratamento de disfunções da tireoide e qualquer fármaco potencialmente tóxico ao fígado.
- Mulheres em uso de varfarina devem consultar o médico antes do uso concomitante de creme vaginal ou supositório de miconazol, pois pode haver potencialização do efeito anticoagulante.
- Tanto a potencialização quanto a inibição do efeito anticoagulante têm sido relacionadas com fenitoína, ACTH e corticosteróides.
- A colestiramina e o sulfalato acarretam diminuição da atividade da varfarina. A colestiramina pode também diminuir a absorção de vitamina K sem, no entanto, aumentar a atividade anticoagulante da varfarina. O efeito anticoagulante pode ser diminuído pela administração de vitamina K, inclusive como constituinte de alguns alimentos, como saladas verdes.
- A atividade anticoagulante da varfarina pode ser inibida por alguns fármacos, tais como: aminoglutetimida, barbiturato, carbamazepina, etclorvirinol, glutatimida, griseofulvina, dicloralfenazona, primidona, rifampicina e contraceptivos orais.

Interação medicamento-sustância

A atividade anticoagulante pode também ser aumentada com grandes quantidades ou ingestão crônica de álcool, particularmente em pacientes com insuficiência hepática.

Interação medicamento-alimento

Alimentos contendo vitamina K alteram a eficácia anticoagulante.

Interação medicamento-exame laboratorial

Com exceção dos exames relacionados aos fatores da coagulação dependentes da vitamina K, que são deprimidos pela varfarina, não há referência de interferência significativa com outros exames laboratoriais.

7-CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Marevan® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), em sua embalagem original. Proteger da umidade.

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

Marevan..._AR030914...Bula Profissional de Saúde

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

Características físicas e organolépticas

- Marevan® 2,5 mg: Comprimido amarelo, redondo, plano, chanfrado, sulcado em forma de cruz em uma das faces. Livre de partículas estranhas. Odor característico.
- Marevan® 5 mg: Comprimido circular, de coloração rosada, plano, chanfrado, sulcado em forma de cruz em uma das faces. Livre de partículas estranhas. Odor característico.
- Marevan® 7,5 mg: Comprimido circular, de cor azul, plano, chanfrado, sulcado em forma de cruz em uma das faces. Livre de partículas estranhas. Odor 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

A posologia de Marevan® deve ser individualizada para cada paciente, de acordo com a resposta de TP/RNI (valores obtidos através de exames de sangue) do paciente ao medicamento.

- Dosagem inicial: recomenda-se que a terapia com Marevan® seja iniciada com uma dose de 2,5 mg a 5 mg ao dia, com ajustes posológicos baseados nos resultados de TP/RNI.
- Manutenção: na maioria dos pacientes, a resposta é satisfatoriamente mantida com uma dose de 2,5 a 10 mg ao dia. A flexibilidade da dosagem pode ser obtida partindo-se os comprimidos ao meio.
- Dose perdida: o efeito anticoagulante de Marevan® persiste por mais de 24 horas. Caso o paciente esqueça de tomar a dose prescrita de Marevan® no horário marcado, esta deve ser tomada, assim que possível, no mesmo dia. No dia seguinte, a dose esquecida não deve ser adicionalmente ingerida e o tratamento deve ser seguido normalmente. A dose nunca deve ser duplicada.

A duração da terapia para cada paciente deve ser individualizada. De modo geral, a terapia com anticoagulante deve ser continuada até que o risco de trombose e embolia seja eliminado.

9-REAÇÕES ADVERSAS

Hemorragia de menor ou maior intensidade pode ocorrer durante a terapia com Marevan®, em qualquer tecido ou órgão, manifestando-se como sangramento externo ou interno, associado a sintomas e complicações dependentes do órgão ou sistema afetado.

Pode ocorrer também necrose da pele e de outros tecidos, êmbolos atrotrombóticos sistêmicos e microêmbolos de colesterol.

Marevan_AR030914_Bula Profissional de Saúde

Marevan_AR030914_Bula Profissional de Saúde

Algumas complicações hemorrágicas podem apresentar sinais e sintomas que não são imediatamente identificados como resultantes da hemorragia. Estas reações adversas estão marcadas na tabela abaixo com um asterisco (*).

Classe de sistemas de Órgãos	Termo do MedDRA
Desordens do sistema linfático e sanguíneo	Anemia*
Desordens cardíacas	Dor no peito*, hemorragia pericárdica
Desordens endócrinas	Hemorragia da suprarrenal
Desordens oculares	Hemorragia ocular
Desordens gastrointestinais	Distensão abdominal, dor abdominal*, diarreia, disgeusia, disfagia*, flatulência, sangramento gengival, hematêmese, hematoquezia, melena, hemorragia retal, hemorragia retroperitoneal, vômito
Desordens gerais e condições no local de administração	Astenia*, calafrios, fadiga*, mal-estar*, dor*, palidez*, inchaço*
Desordens hepatobiliares	Hemorragia hepática, hepatite
Desordens do sistema imune	Reação anafilática, hipersensibilidade
Sistema musculoesquelético, tecido conjuntivo e desordens ósseas	Atraalгия*, hemartrose, mialgia*
Desordens do sistema nervoso	Tonturas*, cefaleias*, hemorragia intracraniana, parestesia*, paralisia*, hematoma espinal
Desordens psiquiátricas	Letargia
Desordens urinárias	Hematúria
Desordens do sistema reprodutor e mama	Menorragia, hemorragia vaginal
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais	Epístaxe, dispnéia*, hemoptise, hemotórax, hemorragia pulmonar alveolar, calcificação pulmonar
Desordens do tecido subcutâneo e pele	Alopecia, dermatite, dermatite bolhosa, petéquias, prurido, erupção cutânea, necrose da pele, urticária
Desordens vasculares	Síndrome dos dedos roxos*, embolismo arterial, embolia gordurosa, hemorragia, hipotensão*, necrose, choque*, síncope*, vasculite

(*) sintomas ou condições médicas resultantes de complicações hemorrágicas.

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

FQM**10-SUPERDOSE**

Em caso de superdose de Marevan[®] o quadro clínico esperado é de hemorragia de qualquer tecido ou órgão. Os sinais e sintomas variam de acordo com a localização e extensão do sangramento. A possibilidade de hemorragia deve ser considerada em qualquer paciente sob terapia anticoagulante que sofra quedas, quando não houver um diagnóstico óbvio.

Para correção da protrombopenia excessiva, com ou sem sangramento, a suspensão de uma ou mais doses do medicamento pode ser suficiente. Se necessário, doses pequenas de vitamina K (2,5 a 10mg) geralmente corrigem o distúrbio. No caso de persistência de um sangramento menor ou evolução para uma hemorragia fraca, podem ser administradas doses de 5 a 25mg de vitamina K por via parenteral.

Caso ocorram estados protrombinopênicos ou hemorragia grave não responsivos à vitamina K, deve-se considerar a transfusão de plasma fresco congelado ou sangue total.

Em caso de dose excessiva, o paciente deverá ser encaminhado imediatamente a um serviço hospitalar.

O sangramento durante a terapia anticoagulante nem sempre se correlaciona com a atividade de protrombina. Tem ocorrido hemorragia adrenal com resultante insuficiência suprarrenal durante terapia anticoagulante. Na insuficiência suprarrenal decorrente da hemorragia adrenal, deve ser instituída prontamente a corticoterapia por via intravenosa logo depois da confirmação do diagnóstico.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0390.0147

Farm. Resp.

Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco I,

1º andar, salas 101 a 104 e 106 a 108

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.349.473/0001-58

FQM

Marevan_AR030914_Bula Profissional de Saúde

Marevan_AR030914_Bula Profissional de Saúde

011136
cg**FQM**

Fabricado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Rua Viúva Cláudio, 300

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.349.473/0003-10

Indústria brasileira





Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Item de bula	Verões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0511837/14-6	(10458) – Medicamento Novo – Inclusão de Novo Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	0511837/14-6	(10458) – Medicamento Novo – Inclusão de Novo Texto de Bula – RDC 60/12	-	Adequação à RDC 47/2009	VP e VPS	- 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60 - 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 - 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 - 5 MG COM CT BL AL PVC X 150 - 7,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
02/10/2014		(10451) – Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2014		(10451) – Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Revisão da área médica	VP e VPS	- 2,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 60 - 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10 - 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 - 5 MG COM CT BL AL PVC X 150 - 7,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30

Manevar_ARD010914_Bula Profissional de Saúde

FQM

800

FQM

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

MAREVAN[®]
varfarina sódica

APRESENTAÇÕES:

Comprimidos – varfarina sódica 2,5 mg - embalagem contendo blister com 60 comprimidos.
Comprimidos – varfarina sódica 5 mg - embalagem contendo blister com 10, 30 ou 150 comprimidos.
Comprimidos – varfarina sódica 7,5 mg - embalagem contendo blister com 30 comprimidos.

VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de 2,5 mg contém:
varfarina sódica.....2,5 mg
Excipientes: lactose monoidratada, amarelo de quinolina, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e água.
Cada comprimido de 5 mg contém:
varfarina sódica.....5 mg
Excipientes: lactose monoidratada, corante vermelho ponceau 4R, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e água.
Cada comprimido de 7,5 mg contém:
varfarina sódica.....7,5 mg
Excipientes: lactose monoidratada, corante azul FDC nº 1, amido, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio e água.

MAREVAN[®]

Farmoquímica S/A
Comprimido
2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1-INDICAÇÕES

Marevan[®] é indicado para a prevenção primária e secundária do tromboembolismo venoso, na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com prótese de válvulas cardíacas ou fibrilação atrial e na prevenção do acidente vascular cerebral, do infarto agudo do miocárdio e da recorrência do infarto. Os anticoagulantes orais também estão indicados na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com doença valvular cardíaca.

B9

2-RESULTADOS DE EFICÁCIA

Fibrilação Atrial (FA)

Em cinco estudos clínicos prospectivos, randomizados e controlados, envolvendo 3.711 pacientes com FA não reumática, a varfarina sódica reduziu significativamente o risco de tromboembolismo sistêmico, incluindo acidente vascular cerebral (vide Tabela 1). A redução do risco variou de 60% a 86% em todos os estudos clínicos, exceto em um (CAFA, 45%), que foi interrompido prematuramente devido aos resultados positivos publicados de dois desses estudos. A incidência de sangramentos importantes nesses estudos clínicos variou de 0,6 a 2,7% (vide Tabela 1). (1, 2, 3, 4, 5)

Tabela 1: Estudos clínicos sobre a varfarina sódica em pacientes com FA não reumática.*

Estudo	Nº de pacientes		PTR	RNI	Tromboembolismo		Sangramento Importante (%)	
	Pacientes tratados com varfarina	Pacientes controles			Redução do risco (%)	Valor de p	Pacientes tratados com varfarina	Pacientes controle
AFASAK ⁽¹⁾	335	336	1,5-2,0	2,8-4,2	60	0,027	0,6	0,0
SPAFA ⁽²⁾	210	211	1,3-1,8	2,0-4,5	67	0,01	1,9	1,9
BAATAF ⁽³⁾	212	208	1,2-1,5	1,5-2,7	86	<0,05	0,9	0,5
CAFA ⁽⁴⁾	187	191	1,3-1,6	2,0-3,0	45	0,25	2,7	0,5
SPINAF ⁽⁵⁾	260	266	1,2-1,5	1,4-2,8	79	0,001	2,3	1,5

*Todos os resultados dos estudos com a varfarina versus controle se basearam na análise por intenção-de-tratar; incluíram acidente vascular cerebral sistêmico e tromboembolismo sistêmico e excluíram acidente vascular cerebral hemorrágico e ataque isquêmico transitório.

PTR = (prothrombin ratio, relação de protrombina), RNI = Razão (ou Índice) de Normalização Internacional

Estudos em pacientes com FA e estenose mitral sugerem um benefício anticoagulante com o uso de Marevan®

Infarto do Miocárdio

O estudo WARIS (Estudo de Recidiva de Infarto com varfarina) foi um estudo duplo-cego, randomizado, envolvendo 1.214 pacientes, em duas a quatro semanas após o infarto, tratados com varfarina até uma RNI - alvo de 2,8 a 4,8. O desfecho primário foi uma combinação entre a mortalidade total e a recidiva de infarto. Foi avaliado um desfecho secundário de eventos vasculares cerebrais. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de trinta e sete meses. Os resultados de cada desfecho separadamente, incluindo uma análise de morte vascular, são apresentados na Tabela 2. (6)

Tabela 2: Análise dos desfechos de eventos separados.

Evento	varfarina (N=607)	Placebo (N=607)	RR (IC95%)	% Redução do risco (valor de p)
Acompanhamento Total	2018	1944		
Pacientes-Ano				
Mortalidade Total	94 (4,7/100 pa)	123 (6,3/100 pa)	0,76 (0,60, 0,97)	24 (p=0,030)
Morte Vascular	82 (4,1/100 pa)	105 (5,4/100 pa)	0,78 (0,60, 1,02)	22 (p=0,068)
Recidiva de IM	82 (4,1/100 pa)	124 (6,4/100 pa)	0,66 (0,51, 0,85)	34 (p=0,001)
Evento Vascular Cerebral	20 (1,0/100 pa)	44 (2,3/100 pa)	0,46 (0,28, 0,75)	54 (p=0,002)
RR = Risco Relativo; Redução do risco = (1-RR); IC = Intervalo de Confiança; IM = Infarto do Miocárdio; pa = pacientes-ano.				

Válvulas Cardíacas Mecânicas e Bioprotéticas

Em um estudo prospectivo, randomizado, aberto e de controle positivo, envolvendo 254 pacientes com válvulas cardíacas mecânicas e protéticas, o intervalo sem ocorrência de tromboembolismo foi considerado significativamente maior nos pacientes tratados com varfarina sódica isoladamente, em comparação aos pacientes tratados com a associação dipiridamo/ácido acetilsalicílico (p<0,005) e pentoxifilina/ácido acetilsalicílico (p<0,05) (vide Tabela 3). (7)

Tabela 3 - Estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto e de controle positivo, de varfarina sódica em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas protéticas.

Evento	Pacientes tratados com	
	varfarina sódica	dipiridamo/ácido acetilsalicílico
Tromboembolismo	2,2/100 pa	8,6/100 pa
Sangramento importante	2,5/100 pa	0,0/100 pa
		pentoxifilina/ácido acetilsalicílico
		7,9/100 pa
		0,9/100 pa



Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 1992;327:1406-12 (SPINAF Study).

- 6. Smith P, Amesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1990;323:147-52 (WARIS Study)
- 7. Mok CK, Boey J, Wang R, et al. Warfarin versus dipyridamol-aspirin and pentoxifylline-aspirin for prevention of prosthetic valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. Circ 1985;72:1059-1063.
- 8. Saour JN, Steek JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med. 1990;322:428-432.
- 9. Turpie AG, Hirsh J, Gunstensen J, Nelson H, Gent M. Randomized comparison to two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. Lancet. 1988;331:1242-1245.

3-CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

A varfarina atua inibindo a síntese de fatores de coagulação dependentes da vitamina K, incluindo os fatores II, VII, IX e X, e as proteínas anticoagulantes C e S. A vitamina K é um cofator essencial para a síntese pós-ribossômica dos fatores de coagulação dependentes dela. A vitamina K promove a biossíntese de resíduos do ácido gama-carboxiglutâmico nas proteínas que são essenciais para a atividade biológica. Suprê-se que a varfarina interfira na síntese do fator de coagulação através da inibição, redução e regeneração da vitamina K1-epóxido.

O efeito de anticoagulação geralmente ocorre em vinte e quatro horas após a administração de Marevan®. No entanto, a ocorrência do efeito anticoagulante máximo pode demorar de setenta e duas a noventa e seis horas. A duração da ação de uma dose única de Marevan® é de dois a cinco dias. Seus efeitos podem se tornar mais evidentes com a manutenção do tratamento, de acordo com a sobreposição dos efeitos de cada dose administrada. O efeito do Marevan® depende diretamente das meias-vidas dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K e proteínas anticoagulantes afetadas: Fator II: sessenta horas, VII: quatro a seis horas, IX: vinte e quatro horas e X: quarenta e oito a setenta e duas horas, e proteínas C e S são de, aproximadamente, oito e trinta horas, respectivamente.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

Marevan® é praticamente absorvido por completo após a administração oral, sendo a concentração sérica máxima geralmente atingida nas primeiras quatro horas.

Marevan_AR030914_Bula Profissional de Saúde



pa = paciente por ano

Em um estudo clínico prospectivo aberto, comparando a terapia de intensidade moderada (RNI de 2,65) versus a terapia de alta intensidade (RNI de 9,0) com varfarina sódica, em 258 pacientes portadores de válvulas cardíacas mecânicas protéticas, os casos de tromboembolismo ocorreram com frequência semelhante nos dois grupos (4,0 e 3,7 eventos/100 pacientes-ano, respectivamente). O sangramento importante foi mais comum no grupo de alta intensidade (vide Tabela 4).⁽⁸⁾

Tabela 4 - Estudo clínico prospectivo e aberto de varfarina em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas protéticas.

Evento	Terapia de intensidade moderada com varfarina (RNI 2,65)	Terapia de alta intensidade com varfarina (RNI 9,0)
Tromboembolismo	4,0/100 pa	3,7/100 pa
Sangramento importante	0,95/100 pa	2,1/100 pa
pa = paciente por ano		

Em um estudo clínico randomizado com 210 pacientes, comparando dois tratamentos de intensidades diferentes com varfarina sódica (RNI de 2,0 a 2,25 versus RNI 2,5 a 4,0) por um período de três meses após a substituição do tecido da válvula cardíaca, os casos de tromboembolismo ocorreram com uma frequência semelhante nos dois grupos (eventos embólicos importantes 2,0% versus 1,9%, respectivamente, e eventos embólicos menores 10,8% versus 10,2%, respectivamente). Hemorragias importantes ocorreram em 4,6% dos pacientes na terapia de maior intensidade, quando comparadas a nenhuma complicação na terapia de menor intensidade.⁽⁹⁾

- 1. Petersen P, Boysen G, Godfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. Lancet 1989 Jan 28;1:175-9 (AFASAK Study).
- 2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. Circulation. 1991 Aug;84(2):527-39 (SPAF Study).
- 3. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 1990 Nov 29;323(22):1505-11 (BAATF Study).
- 4. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study J Am Coll Cardiol 1991 Aug;18:349-55
- 5. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gomick CC, Krause-Steinrauf H, Kuntzke JF, Nazarian SM, Radford MJ. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans

Marevan_AR030914_Bula Profissional de Saúde



Distribuição

A varfarina tem um volume de distribuição aparentemente relativamente pequeno, de 0,14 L/kg aproximadamente. A fase de distribuição, que dura de seis a doze horas, pode ser percebida após a administração oral de uma solução aquosa. Aproximadamente 99% da droga é ligada às proteínas plasmáticas.

Metabolismo

A varfarina é estereosseletivamente metabolizada por enzimas microsômicas hepáticas do citocromo P-450 (CYP450) em metabólitos hidroxilados inativos (via predominante), e por redutases em metabólitos reduzidos (álcoois de varfarina), com atividade anticoagulante mínima. Os metabólitos da varfarina identificados incluem a d-hidrovarfarina, dois álcoois diastereoisômeros e 4-, 6-, 7-, 8- e 10-hidroxi-varfarina. As isoenzimas do citocromo P-450 envolvidas no metabolismo da varfarina incluem a 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 e 3A4. O CYP2C9, uma enzima polimórfica, é provavelmente a principal forma do P-450 hepático humano que modula a atividade anticoagulante *in vivo* da varfarina. Pacientes com uma ou mais variações dos alelos da isoenzima 2C9 apresentam um *clearance* da S-varfarina diminuído.

Excreção

A meia-vida terminal da varfarina após uma dose única é, aproximadamente, uma semana. No entanto, a meia-vida efetiva varia de vinte a sessenta horas, com uma média de aproximadamente quarenta horas. O *clearance* da R-varfarina é geralmente metade do *clearance* da S-varfarina. Assim, uma vez que os volumes de distribuição são semelhantes, a meia-vida da R-varfarina é maior que a da S-varfarina. A meia-vida da R-varfarina varia de trinta e sete a oitenta e nove horas, ao passo que a meia-vida da S-varfarina varia de vinte e uma a quarenta e três horas. Estudos com a droga marcada radioativamente demonstraram que até 92% da dose administrada por via oral é recuperada na urina, principalmente sob a forma de metabólitos. Uma quantidade muito pequena de varfarina não metabolizada é excretada na urina. A excreção urinária ocorre na forma de metabólitos.

Pacientes Idosos

Os pacientes com idade igual ou superior a 60 anos parecem apresentar uma resposta de Razão Normalizada Internacional (RNI) maior que a esperada para os efeitos anticoagulantes da varfarina. A causa do aumento da sensibilidade aos efeitos anticoagulantes da varfarina nessa faixa etária é desconhecida, mas pode ser devida à combinação de fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Informações limitadas sugerem que não há diferença no *clearance* da S-varfarina. No entanto, pode haver uma discreta redução no *clearance* da R-varfarina nos pacientes idosos em comparação com os jovens. Portanto, conforme a idade do paciente aumenta, é geralmente necessária uma dose menor de varfarina para que se atinja um nível terapêutico de anticoagulação.

Disfunção Renal

Pacientes com disfunção renal têm maior propensão para diátese hemorrágica. Pacientes com disfunção renal que fazem tratamento com varfarina devem monitorar a RNI cuidadosamente.

Disfunção Hepática

A disfunção hepática pode potencializar a resposta à varfarina através do comprometimento da síntese dos fatores de coagulação e da redução do metabolismo da varfarina.

4-CONTRAINDICAÇÕES

- Durante as primeiras 24 horas antes ou após cirurgia ou parto.
- Gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, devido à possibilidade de má-formação fetal. A administração a gestantes em estágios mais avançados está associada à hemorragia fetal e aumento na taxa de aborto.
- Aborto incompleto.
- Doenças hepáticas ou renais graves.
- Hemorragias.
- Hipertensão arterial grave não controlada.
- Endocardite bacteriana.
- Aneurisma cerebral ou aórtico.
- Hemofilia.
- Doença ulcerativa ativa do trato gastrointestinal.
- Feridas ulcerativas abertas.
- Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Gravidez

Se administrado no primeiro trimestre da gravidez, Marevan® pode causar pontilhado ósseo no feto e anormalidades faciais e do sistema nervoso central, que também podem se desenvolver após administração no segundo e terceiro trimestres. A administração a gestante, em estágios mais avançados da gravidez, está associada à hemorragia fetal e aumento da taxa de aborto.

Categoria X de risco na gravidez. 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. A varfarina é reconhecidamente teratogênica.

5-ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Marevan® não deve ser administrado a pacientes que apresentem sangramento ativo. Em geral, não deve ser prescrito a pacientes com risco de hemorragia, embora possa ser usado com extrema precaução.
- Os idosos e pacientes com deficiência de vitamina K, requerem cuidado especial, assim como aqueles com hipertireoidismo.
- Se houver interação medicamentosa com outro fármaco e risco de hemorragia grave, um deles deve ser suspenso.
- Em caso de suspeita de alteração do efeito do fármaco, a atividade anticoagulante deve ser cuidadosamente monitorada, a fim de aumentar ou diminuir a sua dose, se necessário. O período crítico é aquele em que pacientes estabilizados com um anticoagulante iniciam o tratamento com um fármaco interagente ou quando se retira o fármaco interagente em pacientes antes estabilizados com a interação medicamentosa.
- Em caso de perda ou ganho de peso, o ajuste de dosagem deve ser considerado.

Idosos

A administração de varfarina em idosos deve ser realizada com muita cautela e monitoramento frequente.

Lactação

Com base na publicação de dados de quinze mulheres lactantes, a varfarina não foi detectada no leite humano. Dentre os quinze lactentes, seis apresentaram tempo de protombina dentro da faixa esperada. No entanto, o tempo de protombina não foi alcançado nos outros nove. Os lactentes devem ser monitorados quanto ao aparecimento de hematomas e sangramentos. Os efeitos em bebês prematuros não foram avaliados. Devem ser tomadas precauções quando Marevan® for administrado a mulheres lactantes.

6-INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamento-medimento

Deve-se ter cuidado no uso em conjunto de qualquer fármaco em pacientes recebendo tratamento com anticoagulante oral

- A atividade da varfarina pode ser potencializada por esteróides anabólicos (como: etilestranol, metandrostenolona, noretandrolona), amiodarona, amitriptilina/nortriptilina, azapropazona, aztreonam, benzafibrato, cefamandol, cloranfenicol, hidrato de coral, cimetidina, ciprofloxacino, clofibrato, cotrimoxazol, danazol, destropropoxifeno, destrotiroxina, dipridamol, eritromicina, neomicina,

Marevan_AR030914_Bula Profissional de Saúde

- feprazona, fluconazol, glucegona, metronidazol, miconazol, oxifênibutazona, fenformina, fenilbutazona, feniramidol, quinidina, salicilatos, sulfonamidas (ex: sulfafenazol, sulfapirazona), tamoxifeno, triclofos, diflunisal, flurbiprofeno, indometacina, ácido mefenâmico, proxicam, sulindaco e, possivelmente, outros analgésicos anti-inflamatórios, cetoconazol, ácido nalidixico, norfloxacino, tetraciclina e outros antibióticos de largo espectro, aloprurimol, dissulfiram, metilfenidato, paracetamol, fármacos para tratamento de disfunções da tireoide e qualquer fármaco potencialmente tóxico ao fígado
- Mulheres em uso de varfarina devem consultar o médico antes do uso concomitante de creme vaginal ou supositório de miconazol, pois pode haver potencialização do efeito anticoagulante
- Tanto a potencialização quanto a inibição do efeito anticoagulante têm sido relacionadas com fenitoína, ACTH e corticosteróides.
- A colestiramina e o sulcralato acarretam diminuição da atividade da varfarina. A colestiramina pode também diminuir a absorção de vitamina K, sem, no entanto, aumentar a atividade anticoagulante da varfarina. O efeito anticoagulante pode ser diminuído pela administração de vitamina K, inclusive como constituinte de alguns alimentos, como saladas verdes.
- A atividade anticoagulante da varfarina pode ser inibida por alguns fármacos, tais como: aminoglutetimida, barbiturato, carbamazepina, etclorvino, glutatimida, griseofulvina, diclorofenazona, primidona, rifampicina e contraceptivos orais.

Interação medicamento-subsância

A atividade anticoagulante pode também ser aumentada com grandes quantidades ou ingestão crônica de álcool, particularmente em pacientes com insuficiência hepática.

Interação medicamento-alimento

Alimentos contendo vitamina K, alteram a eficácia anticoagulante.

Interação medicamento-exame laboratorial

Com exceção dos exames relacionados aos fatores da coagulação dependentes da vitamina K, que são deprimidos pela varfarina, não há referência de interferência significativa com outros exames laboratoriais.

7-CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Marevan® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), em sua embalagem original. Proteger da umidade.

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

Marevan_AR030914_Bula Profissional de Saúde

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

Características físicas e organolépticas

- Marevan® 2,5 mg: Comprimido amarelo, redondo, plano, chanfrado, sulcado em forma de cruz em uma das faces. Livre de partículas estranhas. Odor característico.
- Marevan® 5 mg: Comprimido circular, de coloração rosada, plano, chanfrado, sulcado em forma de cruz em uma das faces. Livre de partículas estranhas. Odor característico.
- Marevan® 7,5 mg: Comprimido circular, de cor azul, plano, chanfrado, sulcado em forma de cruz em uma das faces. Livre de partículas estranhas. Odor 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

A posologia de Marevan® deve ser individualizada para cada paciente, de acordo com a resposta de TP/RNI (valores obtidos através de exames de sangue) do paciente ao medicamento.

- Dosagem inicial: recomenda-se que a terapia com Marevan® seja iniciada com uma dose de 2,5 mg a 5 mg ao dia, com ajustes posológicos baseados nos resultados de TP/RNI.
- Manutenção: na maioria dos pacientes, a resposta é satisfatoriamente mantida com uma dose de 2,5 a 10 mg ao dia. A flexibilidade da dosagem pode ser obtida partindo-se os comprimidos ao meio.
- Dose perdida: o efeito anticoagulante de Marevan® persiste por mais de 24 horas. Caso o paciente esqueça de tomar a dose prescrita de Marevan® no horário marcado, esta deve ser tomada, assim que possível, no mesmo dia. No dia seguinte, a dose esquecida não deve ser adicionalmente ingerida e o tratamento deve ser seguido normalmente. A dose nunca deve ser duplicada.

A duração da terapia para cada paciente deve ser individualizada. De modo geral, a terapia com anticoagulante deve ser continuada até que o risco de trombose e embolia seja eliminado.

9-REAÇÕES ADVERSAS

Hemorragia de menor ou maior intensidade pode ocorrer durante a terapia com Marevan®, em qualquer tecido ou órgão, manifestando-se como sangramento externo ou interno, associado a sintomas e complicações dependentes do órgão ou sistema afetado.

Pode ocorrer também necrose da pele e de outros tecidos, êmbolos aterotrombóticos sistêmicos e microêmbolos de colesterol

Algumas complicações hemorrágicas podem apresentar sinais e sintomas que não são imediatamente identificados como resultantes da hemorragia. Estas reações adversas estão marcadas na tabela abaixo com um asterisco (*).

Classe de sistemas de órgãos	Termo do MedDRA
Desordens do sistema linfático e sanguíneo	Anemia*
Desordens cardíacas	Dor no peito*, hemorragia pericárdica
Desordens endócrinas	Hemorragia da suprarrenal
Desordens oculares	Hemorragia ocular
Desordens gastrintestinais	Distensão abdominal, dor abdominal*, diarreia, disgeusia, disfagia*, flatulência, sangramento gengival, hematêmese, hematoquezia, melena, hemorragia retal, hemorragia retroperitoneal, vômito
Desordens gerais e condições no local de administração	Astenia*, calafrios, fadiga*, mal-estar*, dor*, palidez*, inchaço*
Desordens hepatobiliares	Hemorragia hepática, hepatite
Desordens do sistema imune	Reação anafilática, hipersensibilidade
Sistema musculoesquelético, tecido conjuntivo e desordens ósseas	Artralgia*, hematrose, mialgia*
Desordens do sistema nervoso	Tonturas*, cefaleias*, hemorragia intracraniana, parestesia*, paralisia*, hematoma espinal
Desordens psiquiátricas	Letargia
Desordens urinárias	Hematuria
Desordens do sistema reprodutor e mama	Menorragia, hemorragia vaginal
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais	Epistaxe, dispneia*, hemoptise, hemotórax, hemorragia pulmonar alveolar, calcificação pulmonar
Desordens do tecido subcutâneo e pele	Alopecia, dermatite, dermatite bolhosa, petéquias, prurido, erupção cutânea, necrose da pele, urticária
Desordens vasculares	Síndrome dos dedos roxos*, embolismo arterial, embolia gordurosa, hemorragia, hipotensão*, necrose, choque*, síncope*, vasculite

(*) sintomas ou condições médicas resultantes de complicações hemorrágicas.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotline/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

FQM

10-SUPERDOSE

Em caso de superdose de Marevan® o quadro clínico esperado é de hemorragia de qualquer tecido ou órgão. Os sinais e sintomas variam de acordo com a localização e extensão do sangramento. A possibilidade de hemorragia deve ser considerada em qualquer paciente sob terapia anticoagulante que sofra quedas, quando não houver um diagnóstico óbvio.

Para correção da protrombopenia excessiva, com ou sem sangramento, a suspensão de uma ou mais doses do medicamento pode ser suficiente. Se necessário, doses pequenas de vitamina K (2,5 a 10mg) geralmente corrigem o distúrbio. No caso de persistência de um sangramento menor ou evolução para uma hemorragia franca, podem ser administradas doses de 5 a 25mg de vitamina K por via parenteral.

Caso ocorram estados protrombinopênicos ou hemorragia grave não responsivos à vitamina K, deve-se considerar a transfusão de plasma fresco congelado ou sangue total.

Em caso de dose excessiva, o paciente deverá ser encaminhado imediatamente a um serviço hospitalar.

O sangramento durante a terapia anticoagulante nem sempre se correlaciona com a atividade de protrombina. Tem ocorrido hemorragia adrenal com resultante insuficiência suprarrenal durante terapia anticoagulante. Na insuficiência suprarrenal decorrente da hemorragia adrenal, deve ser instituída prontamente a corticoterapia por via intravenosa logo depois da confirmação do diagnóstico.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0390.0147

Farm. Resp:

Dra. Marcia Weiss I. Campos

CRF-RJ nº 4499

Registrado por:

FARMOQUÍMICA S/A

Av. José Silva de Azevedo Neto, 200, Bloco 1,

1º andar, salas 101 a 104 e 106 a 108.

Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33 349 473/0001-58

FQM

Marevan_AR030914_Bula Profissional de Saúde

A

M

011174
B9

Marevan_AR030914_Bula Profissional de Saúde

Fabricado por:
FARMOQUÍMICA S/A
Rua Viúva Cláudio, 300
Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33 349 473/0003-10

Indústria brasileira





Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da notificação/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	Item de bula	Verões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	05118337/4-6	(10458) - Medicamento Novo - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/06/2014	05118337/4-6	(10458) - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	Adequação à RDC 472/2009	VP e VPS	- 2,5 MG COM CT BLAL PLAS INC X 60 - 5 MG COM CT BLAL PLAS INC X 10 - 5 MG COM CT BLAL PLAS INC X 30 - 5 MG COM CT BLAL PVC X 150 - 7,5 MG COM CT BLAL PLAS INC X 30
02/10/2014		(10451) - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/10/2014		(10451) - Medicamento Novo - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	Revisão da área médica	VP e VPS	- 2,5 MG COM CT BLAL PLAS INC X 60 - 5 MG COM CT BLAL PLAS INC X 10 - 5 MG COM CT BLAL PLAS INC X 30 - 5 MG COM CT BLAL PVC X 150 - 7,5 MG COM CT BLAL PLAS INC X 30

810

011146
cg



Laboratório Farmacêutico

Laboratório Farmacêutico

VITER C

ácido ascórbico

VITER C
ácido ascórbico

Natulab Laboratório SA.

Solução Oral
200 mg/mL

APRESENTAÇÃO

Linha Hospitalar: Caixa contendo 50 frascos com 20 mL.

FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ml da solução oral contém:

- Ácido Ascórbico.....200 mg
- Excipientes q.s.p.....1 mL
- (ácido ascórbico, propilparabeno, metilparabeno, hidróxido de sódio, álcool etílico, Corante caramelo aromatizado, sacarose e água purificada).

CONCENTRAÇÃO DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

ADULTOS	IDR	CRIANÇAS	IDR
20 gotas (1 ml) 1 vez ao dia até	333%	3 gotas (0,15 ml) 2 vezes ao dia até	132%
20 gotas (1 ml) 4 vezes ao dia	1333%	3 gotas (0,15 ml) 4 vezes ao dia	266%

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VITER C é um Suplemento Vitamínico que deve ser utilizado em todos os estados onde há deficiência ou aumento das necessidades de vitamina C no organismo. Indicado para combater a deficiência de Vitamina C no organismo.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

RUA H, N° 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
CNPJ: 02.456.955/0001-83 - FONE: (0XX) 75- 3311-5555

RUA H, N° 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
CNPJ: 02.456.955/0001-83 - FONE: (0XX) 75- 3311-5555

A vitamina C (ácido ascórbico) está envolvida na síntese e modulação de alguns hormônios componentes que fazem parte do sistema nervoso. Por sua habilidade em doar elétrons, a vitamina C

é um antioxidante efetivo. Pelo fato de não ser produzida pelo organismo humano, precisa estar presente na alimentação diária. A deficiência severa na ingestão de vitamina C leva a uma doença denominada de escorbuto. A característica clínica do escorbuto inclui hiperqueratose folicular, petéquias, equimoses, inflamação e sangramento das gengivas, hemorragias perifolicular, infiltrações em articulações, artralgia e dificuldade na cicatrização de feridas (Baker et al., 1971; Chazan e Mistlis, 1963; Levine et al., 1996b). Outros sintomas incluem a dispnéia, edema, Síndrome de Sjögren (Olhos e bocas secas), fadiga, cansaço, enfraquecimento e depressão. Em experimentos realizados com indivíduos apresentavam deficiência de vitamina C no organismo, mas que não possuíam o escorbuto, surgiram: inflamações na gengiva (Leggott et al., 1986) e fadiga (Levine et al., 1996^a). Estes são os sintomas mais comuns que indicam os baixos níveis de vitamina C no organismo. A deficiência de vitamina C em crianças resulta em ossos deformados (ossos anormais) e prejudica o crescimento ósseo, resultando em sintomas como anemia e hemorragia (ParKkinen et al., 1996).

3. CONTRAINDICAÇÕES

VITER C é contraindicado para pacientes com reconhecida hipersensibilidade ao ácido ascórbico ou a qualquer outro componente do produto devem evitar o uso do medicamento.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico. De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este produto apresenta categoria de risco A. Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Recomenda-se que indivíduos predispostos ao surgimento de cálculos renais evitem o consumo excessivo de Vitamina C.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

RUA H, N° 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
CNPJ: 02.456.955/0001-83 - FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Uso adulto e Pediátrico. Não existem recomendações específicas para o uso de VITER C em pacientes idosos.

Pacientes portadores de doenças renais devem evitar doses altas de vitamina C por tempo prolongado.

A mesma recomendação se aplica aos indivíduos pré-dispostos à pedras renais.

INTERVENÇÃO EM EXAMES

Altas doses de vitamina C devem ser descontinuadas em menos de 2 semanas antes de exames físicos, como exames de sangue e de urina, pois podem causar interferência nos resultados.

Este medicamento contém ÁLCOOL no teor de 0,5 %.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A vitamina C pode alterar os resultados de exames de laboratórios (exames de sangue e urina). Aconselha-se descontinuar o uso de Vitamina C aproximadamente duas semanas antes de realizar os exames.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (15 a 30° C). Evitar local quente e proteger da luz.

Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o prazo de validade indicado na embalagem.

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 medicamento VITER C é apresentado na forma solução oral, de cor castanho claro, com odor de caramelo de cor laranja.

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

RUA H, N° 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
CNPJ: 02.456.955/0001-83 - FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Natulab
Laboratório Farmacêutico

poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos: Ingerir 20 gotas (1 ml) 1 vez ao dia, podendo utilizar até 20 gotas (1 ml) 4 vezes ao dia.

Crianças: Ingerir 3 gotas (0,15 ml) 2 vezes ao dia, podendo utilizar até 3 gotas (0,15 ml) 4 vezes ao dia.

8. REAÇÕES ADVERSAS

Os estudos mostram que os efeitos adversos decorrentes de altas doses de Vitamina C ocorrem após um longo período de uso.

Reações comuns: Distúrbios intestinais como náuseas, dores abdominais e diarreia são os mais comuns efeitos adversos da alta ingestão de Vitamina C.

Reações incomuns: Ocorrência de escorbuto de rebote e o aparecimento de cálculos renais em pacientes com doenças renais.

9. SUPERDOSE

Ainda não foram descritos efeitos de intoxicação com o uso da Vitamina C.

Porém, como precaução, em casos de superdosagem, recomenda-se suspender o uso e procurar orientação médica.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0018

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CRP/BA nº3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/09/2015.

RUA H, N°02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
CNPJ: 02.456.955/0001-83 - FONE: (0XX) 75- 3311-5555

RUA H, N°02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
CNPJ: 02.456.955/0001-83 - FONE: (0XX) 75- 3311-5555

011148
59

[Handwritten signatures and initials]

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 bula21	Verões (VP)/VPS	Apresentações relacionadas
18/06/2014	0054954151	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/06/2014	0054954151	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/06/2014	1º submissão no bulário eletrônico.	Bulas para o Paciente (VPS)	ácido ascórbico 200 mg/mL Solução Oral
22/01/2015	0061788151	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/01/2015	0061788151	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/01/2015	Não houve alteração de texto de bula, apenas mudança nos excipientes, última que houve defeitamento do pedido da empresa para Alteração Moderação de Excipiente.	Bulas para o Paciente (VPS)	ácido ascórbico 200 mg/mL Solução Oral
12/02/2016	-	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/02/2016	-	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	12/02/2016	Apresentação	Bulas para o Paciente (VPS)	ácido ascórbico 200 mg/mL Solução Oral

VITER C
ácido ascórbico

Natulab Laboratório SA.

Comprimido 500 mg/com
Comprimido efervescente 1g/com

Natulab
Laboratório Farmacêutico

VITER C

ácido ascórbico

APRESENTAÇÃO

Comprimido:

Linha Hospitalar: Sem apresentação comercializada.

Comprimido efervescente:

Linha Hospitalar: Sem apresentação comercializada.

FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido e comprimido efervescente.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

ácido ascórbico DC 90 550 mg*

excipiente q.s.p. 1 comprimido

(dióxido de silício, estearato de magnésio, croscarmellose sódica, celulose microcristalina)

* Correspondente a 500 mg de ácido ascórbico e 50 mg de amido

Componente ativo do medicamento VITER C	Dose fornecida por 1 comprimido	% IDR* (RDC 269/05)
ácido ascórbico	500 mg	Adultos e Crianças acima de 10 anos 1.111,11%

* IDR: Ingestão Diária Recomendada

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido efervescente contém:

ácido ascórbico DC 90 1.111 mg*

excipiente q.s.p. 1 comprimido

RUA H, N° 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150

CNPJ: 02.456.955/0001-83 - FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Natulab
Laboratório Farmacêutico

(bicarbonato de sódio, ácido cítrico, sacarose, aroma de laranja, benzoato de sódio, macrogol, corante amarelo crepúsculo)

* Correspondente a 1.000 mg de ácido ascórbico e 111 mg de amido

Componente ativo do medicamento VITER C	Dose fornecida por 1 comprimido efervescente	% IDR* (RDC 269/05)
ácido ascórbico	1 g	Adultos e Crianças acima de 10 anos 2.222,22%

* IDR: Ingestão Diária Recomendada

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O medicamento VITER C está indicado em todos os estados em que há deficiência ou aumento das necessidades de vitamina C no organismo, como auxiliar do sistema imunológico e nas fases de crescimento.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ácido ascórbico é uma vitamina hidrossolúvel essencial ao metabolismo humano e que deve ser ingerida pelo organismo de forma regular para manter adequada reserva interna. Uma vez ingerida, a vitamina C é distribuída amplamente em todos os tecidos do organismo onde serve de substrato para diversas atividades metabólicas. A vitamina C participa de funções do sistema imunológico, aumenta a atividade das células de defesa, sendo importante para o combate a quadros infecciosos virais e bacterianos. A vitamina C participa na síntese do colágeno e na manutenção da integridade do tecido conjuntivo, das cartilagens, matriz óssea, dentina, pele e tendões. Está também envolvida nos processos cicatriciais. O ácido ascórbico acelera ainda a absorção intestinal de íons de ferro, influenciando sua distribuição no organismo e sendo importante para a prevenção da anemia ferropriva. A vitamina C age como antioxidante, eliminando os radicais livres, nutrido e protegendo as células dos danos causados pelos oxidantes. Alguns estudos têm sugerido que a vitamina C participaria do processo de prevenção da doença aterosclerótica. Observou-se que fumantes têm menores concentrações séricas de ácido ascórbico eventualmente necessitando de sua suplementação ou mesmo sua utilização no combate aos oxidantes derivados do cigarro. Uma vez ingerida no organismo, a absorção do ácido ascórbico ocorre na parte superior do intestino delgado sendo

RUA H, N° 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150

CNPJ: 02.456.955/0001-83 - FONE: (0XX) 75- 3311-5555

011150
cg

Handwritten signatures and initials.

necessária a existência de sódio para a sua absorção. Calcula-se que as reservas corporais totais de ácido ascórbico cheguem a 3g sendo o ácido ascórbico eliminado totalmente pela urina quando em excesso no organismo.

3. CONTRAINDICAÇÕES

VITER C não deve ser utilizado por pacientes com reconhecida hipersensibilidade ao ácido ascórbico ou a qualquer outro componente do produto e em pacientes com litíase urinária acompanhada por oxalúria e insuficiência renal.

Este medicamento também é contraindicado para pacientes portadores de doenças relacionadas à retenção de ferro (hemocromatose, talassemia, anemia sideroblástica e deprimocítica).

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos.

VITER C é classificado como um medicamento de categoria C, de acordo com a tabela que trata das categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pessoas com deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase, o uso deste medicamento pode provocar hemólise.

O uso de doses elevadas de ácido ascórbico, por período prolongado, pode levar ao escurto de rebote.

Não existem restrições quanto ao uso do medicamento VITER C por pacientes idosos.

Nas dietas com restrição de sódio, considerar que 1 comprimido efervescente de VITER C contém 323,7 mg de sódio.

VITER C é classificado como um medicamento de categoria C, de acordo com a tabela que trata das categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A vitamina C pode potencializar a ação quelante da desferoxamina. Ainda, em pacientes sadios, a administração concomitante de indinavir e doses elevadas de ácido ascórbico reduzem, significativamente, a concentração de indinavir no soro.

RUA H, N° 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
CNPJ: 02.456.955/0001-83 - FONE: (0XX) 75- 3311-5555

O uso concomitante de vitamina C com barbitúricos, tetraciclina e salicilatos pode aumentar a excreção desta vitamina pela urina.

Foi observado, ainda, que a vitamina C aumenta os níveis de etinilestradiol presentes no sangue e que contraceptivos orais reduzem a quantidade de ácido ascórbico nos leucócitos e no plasma em mulheres saudáveis.

O ácido ascórbico interage com diversos fármacos como cianocobalamina (vitamina B12), corticosteróides, paracetamol e flufenazida. Se estiver fazendo uso de algum deles, consulte seu médico.

Em pacientes diabéticos, as doses de vitamina C podem interferir nos testes de avaliação da glicose sem alterar a glicemia e nestes casos, o uso de VITER C deve ser interrompido pelo menos 7 dias antes do exame.

O uso da vitamina C pode alterar ainda o resultado de alguns outros exames de laboratório, como sangue oculto nas fezes, desidrogenase láctica, transaminases e bilirrubina. Ainda, o ácido ascórbico pode interferir nos seguintes exames: creatinina e ácido úrico.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VITER C - COMPRIMIDO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 a 30 °C). Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para consumo, respeitando o prazo de validade de 24 meses, indicado na embalagem.

VITER C - COMPRIMIDO EFERVESCENTE

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

Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para consumo, respeitando o prazo de validade de 24 meses, indicado 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.

VITER C - COMPRIMIDO

O medicamento VITER C - COMPRIMIDO é apresentado na forma de um comprimido circular na coloração branca.

RUA H, N° 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
CNPJ: 02.456.955/0001-83 - FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Natulab
Laboratório Farmacêutico

VITER C – COMPRIMIDO EFERVESCENTE

O medicamento **VITER C – COMPRIMIDO EFERVESCENTE** é apresentado na forma de um comprimido circular, liso, de coloração levemente rosa a alaranjada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

VITER C – COMPRIMIDO

Ingerir um comprimido ao dia, preferencialmente pela manhã.

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros e sem mastigar, com quantidade suficiente de água para que sejam deglutidos.

VITER C – COMPRIMIDO EFERVESCENTE

Ingerir um comprimido ao dia, dissolvido em água.

Utilizar apenas a via oral. O uso deste medicamento por outra via pode causar a inefetividade do medicamento ou mesmo promover danos à saúde.

Caso haja esquecimento da ingestão de uma ou mais doses deste medicamento, a posologia indicada deverá ser retomada, não havendo necessidade de repor as doses esquecidas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

8. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer reações como distúrbios digestivos, eritema, cefaléia e aumento da diurese. Em pacientes com insuficiência renal e naqueles predispostos à calcúlose, podem ocorrer litíase oxálica ou úrica.

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.

SUPERDOSE

RUA H, Nº 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
CNPJ: 02.456.955/0001-83 - FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Embora a vitamina C não seja tóxica e possua boa tolerabilidade no organismo, no caso de ingestão acidental ou intencional de doses elevadas (3 g ou mais) podem ocorrer náuseas, vômitos e diarreia.

Caso estas reações ocorram e haja suspeita de superdosagem, deverá ser avaliado o tempo de ingestão, sendo que as possíveis condutas são: hidratação, lavagem gástrica, uso de carvão ativado e monitorização.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3841.0018

Farm. Responsável: Tales Vasconcelos de Cortes - CRP/BA nº3745

NATULAB LABORATÓRIO SA

Rua H, nº2, Galpão 03 - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP - 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/09/2015.

Siga corretamente o modo de usar. não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



011152
9

[Handwritten signatures and initials]

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados de 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 bula21	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/02/2016	-	10451 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 50/12	12/02/2016	-	10451 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 50/12	12/02/2016	1º submissão no bulario eletrônico.	Bulas para o Paciente (VPS)	ácido ascórbico 500mg/comprimido revestido 1g/comprimido efervescente

011153
9

RUA H, Nº 02, GALPÃO III - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
CNPJ: 02.456.955/0001-83 - FONE: (0XX) 75- 3311-5555

[Handwritten signatures and initials]

011154 814
9

DIZERES DE ROTULAGEM

PAINEL PRINCIPAL

Vitforte HP

Suplemento Vitamínico Mineral

Vitamed

Contém 500 comprimidos

PAINÉIS SECUNDÁRIOS

Fabricado por: Laboratório Farmacêutico Vitamed Ltda.
Rua Flávio Francisco Bellini, 459 – Bairro Santos Dumont
CEP: 95098-170 – Caxias do Sul – RS
CNPJ: 29.346.301/0001-53

Farm. Resp.: Glauco Fernandes Miranda – CRF/RS 5252

Reg. M.S.: Produto isento de registro conforme RDC 27/2010.

INDÚSTRIA BRASILEIRA
www.vitamed.com.br

SAC: (54) 4009-3210
sac@vitamed.com.br

Modo de Usar: Ingerir 1 comprimido ao dia.

Cuidados de conservação: Conservar o produto dentro de sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), proteger da luz e da umidade.

Ingredientes: ácido ascórbico (vit. C), nicotinamida (vit B3), acetato de alfa-tocoferol (vit. E), bisglicinato de zinco, pantotenato de cálcio (vit. B5), cloridrato de piridoxina (vit. B6), riboflavina (vit. B2), mononitrato de tiamina (vit. B1), bisglicinato de cobre, acetato de retinol (vit A), picolinato de cromo, cloridrato de colecalciferol (vit. D3) e cianocobalamina (vit. B12). Antiumectantes carbonato de cálcio e dióxido de silício coloidal. Estabilizantes celulose, croscarmelose sódica, hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose. Lubrificantes estearato de magnésio e talco. Corantes óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, azul nº 02 indigotina e vermelho nº 03 laca.

ALÉRGICOS: PODE CONTER DERIVADOS DE LEITE, DERIVADOS DE SOJA E DERIVADOS DE CRUSTÁCEOS (CAMARÃO).

J.
R.
R.
R.

NÃO CONTÉM GLÚTEN. Não Contém Lactose. Não Contém Açúcar.

Consumir este produto conforme a recomendação de ingestão diária constante da embalagem.

Gestantes, nutrizes e crianças até 3 (três) anos, somente devem consumir este produto sob orientação de nutricionista ou médico.

INFORMAÇÃO NUTRICIONAL		
Porção 325 mg (1 comprimido)		
Quantidade por porção		% VD (*)
Valor energético	Zero	0%
Carboidratos	Zero	0%
Açúcares	Zero	0%
Lactose	Zero	**
Ácido ascórbico (Vitamina C)	22,5 mg	50%
Nicotinamida (Vitamina B3)	16 mg	100%
Acetato de alfa-tocoferol (Vitamina E)	7,5 mg	75%
Zinco (como bisglicinato de zinco)	5,25 mg	75%
Ácido pantotênico (como Pantotenato de Cálcio - Vitamina B5)	5 mg	100%
Cloridrato de Piridoxina (Vitamina B6)	1,3 mg	100%
Riboflavina (Vitamina B2)	1,3 mg	100%
Mononitrato de Tiamina (Vitamina B1)	1,2 mg	100%
Cobre (como bisglicinato de cobre)	900 mcg	100%
Acetato de retinol (Vitamina A)	600 mcg	100%
Cromo (como Picolinato de cromo)	35 mcg	100%
Colecalciferol (Vitamina D3)	5 mcg	100%
Cianocobalamina (Vitamina B12)	2,4 mcg	100%
Não contém quantidade significativa de proteínas, gorduras totais, gorduras saturadas, gorduras <i>trans</i> , fibra alimentar e sódio.		

(*) Valores Diários de Referência com base em uma dieta de 2.000 kcal ou 8.400 kJ. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas.

(**) Valor diário não determinado.

Código de barras: 7896202504179

Lote: Axxxxx

Fab: mm/aa

Val: mm/aa

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

Natulab
Laboratório Farmacêutico

NUTRI B

cloridrato de tiamina; fosfato sódico de riboflavina; cloridrato de piridoxina; nicotinamida e pantotenato de cálcio.
(Polivitamínico).

APRESENTAÇÕES

Forma farmacêutica: comprimido revestido

Concentrações:

cloridrato de tiamina 4,00 mg (equivalente a 3,147 mg de tiamina) + fosfato sódico de riboflavina 2,632 mg (equivalente a 2 mg de riboflavina) + cloridrato de piridoxina 1,0 mg (equivalente a 0,822 mg de piridoxina) + nicotinamida 10 mg + pantotenato de cálcio 2,000 mg.

Linha Hospitalar: Caixa contendo 10, 25 e 50 blisters de alumínio plástico incolor com 20 comprimidos revestidos cada.

Caixa contendo 50 frascos de plástico opacos com 50 e 100 comprimidos revestidos cada.

Caixa contendo 100 frascos de plástico opacos com, 50 e 100 comprimidos revestidos cada.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 7 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

- cloridrato de tiamina (equivalente a 3,147 mg de tiamina) 4,00 mg
 - fosfato sódico de riboflavina (equivalente a 2 mg de riboflavina) 2,632 mg
 - cloridrato de piridoxina (equivalente a 0,822 mg de piridoxina) 1,00 mg
 - nicotinamida 10,00 mg
 - pantotenato de cálcio 2,00 mg
 - Excipiente q.s.p. 1 comprimido
- (celulose microcristalina, croscovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco e corante amarelo laca FD&C nº 6).
dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto, corante amarelo laca FD&C nº 6, água purificada).

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

[Handwritten signatures and initials]

817

Natulab
Laboratório Farmacêutico

Componentes do NUTRI B	Dose: 3 comprimidos ao dia	% Ingestão Diária Recomendada (IDR) - RDC 269/05		Dose: 4 comprimidos ao dia	% Ingestão Diária Recomendada (IDR) - RDC 269/05	
		Adulto	Crianças 7-10 anos		Gestantes	Lactantes
tiamina (vitamina B1)	9,45 mg	787,5%	1050%	12,60 mg	900%	840%
riboflavina (vitamina B2)	6,00 mg	461,5%	666,7%	8,00 mg	571,4%	500%
piridoxina (vitamina B6)	2,466 mg	189,7%	246,6%	3,288 mg	173%	164,4%
nicotinamida (vitamina B3)	30,00 mg	187,5%	250%	40,00 mg	222,3%	235%
pantotenato de cálcio	5,52 mg	110,4%	138%	7,36 mg	122,6%	105,1%

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O medicamento **NUTRI B** é um suplemento vitamínico destinado a prevenção de deficiências de vitaminas do Complexo B em indivíduos sob dieta restritiva ou inadequada, idosos ou durante a gravidez, aleitamento e crianças em fase de crescimento quando existe necessidade aumentada destas vitaminas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Suplemento vitamínico em dietas restritivas ou inadequadas

As vitaminas do Complexo B são obtidas principalmente da dieta, e os hábitos alimentares de determinadas populações (adolescentes e vegetarianos) podem levar ao aparecimento da deficiência destas vitaminas.

Em estudo conduzido, durante dois anos, em 146 crianças que apresentavam deficiência de tiamina, ocasionada pela alimentação inadequada, foi constatado que o uso de um suplemento multivitamínico, contendo 2,5 mg de tiamina, durante duas semanas, é capaz de normalizar os níveis plasmáticos desta vitamina.

NEUMANN Charlotte G. et al. Biochemical evidence of thiamin deficiency in young Ghanaian children. The American Journal of Clinical Nutrition 32, p.99-104 Jan 1979

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

011156
9



Um estudo, realizado com um grupo de 210 adolescentes, demonstrou que 26,6% destes indivíduos apresentavam deficiência de riboflavina. Após a constatação desta carência, 11 indivíduos foram submetidos à suplementação com riboflavina. Após dias semanas de tratamento, os autores do estudo concluíram que o estado de deficiência inicialmente observado pode ser revertido com a utilização de um suplemento vitamínico contendo riboflavina.

LOPEZ, Rafael; SCHWARTZ, Jane V; COOPERMAN, Jack M. Riboflavin deficiency in an adolescent population in New York City. *The American Journal of Clinical Nutrition*, n. 33, p. 1283-1286, Jun. 1980.

Suplemento vitamínico em idosos

Os idosos podem ser considerados como grupo onde a deficiência de vitaminas do complexo B é prevalente. Neste caso, podemos citar a carência de tiamina, piridoxina e riboflavina.

De acordo com o estudo realizado em 80 mulheres idosas, a suplementação com 10 mg de tiamina por dia, durante 5 semanas, demonstrou ser capaz de aumentar os níveis séricos de marcadores da vitamina B1. Neste estudo, 40 mulheres receberam o suplemento, enquanto que 40 mulheres receberam apenas placebo. Ao final do estudo, 90% das mulheres que receberam o suplemento de tiamina, apresentavam níveis normais desta vitamina.

SMIDT, Lannie J. et al. Influence of Thiamin Supplementation on the Health and General Well-being of an Elderly Irish Population With Marginal Thiamin Deficiency. *Journal Of Gerontology: Medical Sciences*, v. 46, n. 1, p.M16-22, 1991.

No caso da piridoxina, o efeito da sua suplementação foi estudado em 45 pacientes idosos, entre os quais 33% apresentavam deficiência desta vitamina. Nestes pacientes, a suplementação com 2 mg de cloridrato de piridoxina durante um ano foi capaz de reverter completamente a deficiência observada. Ainda, em outro estudo, envolvendo indivíduos idosos com deficiência de riboflavina, a suplementação de 23 indivíduos com 1,6 mg desta vitamina, durante 12 semanas, foi capaz de aumentar seus níveis quando comparados com grupo placebo.

TOLOVEN, Mairi et al. Vitamin B6 Status of Finnish Elderly: Comparison with Dutch, younger adults and elderly. *The Effect of Supplementation International J. Vit. Nutr. Res.* n. 58, p. 73-77, 1988.

MCKINLEY, M C et al. Effect of riboflavin supplementation on plasma homocysteine in elderly people with low riboflavin status. *European Journal Of Clinical Nutrition*, n. 56, p.850-856, 2002.

Suplemento vitamínico na gravidez e aleitamento

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555



Diversos autores relatam que, durante a gravidez e amamentação, existe uma necessidade aumentada de vitaminas do complexo B, sendo que a suplementação nestes casos é indicada.

Em um estudo duplo-cego, realizado com 196 mulheres grávidas, o efeito da suplementação com piridoxina foi estudado. A análise nutricional das participantes revelou que 83% destas apresentavam ingestas menores do que a recomendada de piridoxina. Ainda, quando comparadas ao grupo controle (mulheres não grávidas), as gestantes apresentam níveis séricos inferiores do indicador desta vitamina no sangue (piridoxal fosfato). A suplementação diária com 7,5 mg de cloridrato de piridoxina (equivalente a 6,2 de piridoxina) foi capaz de prevenir uma diminuição nos níveis de piridoxal fosfato de 30% durante a gravidez e 60% durante o parto.

SCHUSTER, Karol; BAILEY, Lynn B; MAHAN, Charles S. Effect of Maternal Pyridoxine-HCl Supplementation on the Vitamin B-6 Status of Mother and Infant and on Pregnancy Outcome. *The Journal Of Nutrition*, n. 114, p.977-988, 1984.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O medicamento **NUTRI B** apresenta em sua composição vitaminas representativas do Complexo B, como tiamina, riboflavina, piridoxina e nicotinamida, componentes hidrossolúveis que atuam em diversas reações no organismo.

TIAMINA

A vitamina B1 atua como coenzima na descarboxilação de α -cetocácidos (como piruvato e α -cetoglutarato) através de sua forma ativa coenzima pirofosfato de tiamina (TPP). A absorção de tiamina proveniente da dieta ocorre no trato gastrointestinal, na porção intestinal, por meio de um transporte ativo mediado por transportador. Dependendo da quantidade de tiamina presente no meio, a absorção da vitamina também pode ocorrer através de um mecanismo de difusão passiva. A deficiência de tiamina está relacionada com o aparecimento do beribéri, com sintomas neurológicos ou cardíacos.

RIBOFLAVINA

A vitamina B2 administrada por via oral é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e enterócitos, através de um mecanismo de transporte ativo. As moléculas absorvidas são transportadas ao fígado, geralmente ligadas à albumina ou amnoglobulinas, o qual é um importante local de armazenamento da vitamina. No interior de hepatócitos, a riboflavina

Rua H, Nº 02, GALPÃO III – URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA – CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Natulab
Laboratório Farmacêutico

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 medicamento NUTRI B é apresentado na forma de comprimido revestido circular de cor laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NUTRI B: Comprimido Revestido circular de cor laranja.

Adultos e crianças (acima de 7 anos): 3 Comprimidos ao dia.

Gestantes e lactantes: 4 Comprimidos ao dia.

Utilizar apenas por via oral. O uso deste medicamento por outra via pode causar a inefetividade do medicamento promover danos à saúde.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Este medicamento pode causar algumas reações adversas:

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): diarreia, desordem da condução cardíaca, tontura, olhos secos, peles secas, piora de úlcera péptica (lesão no estômago ou duodeno), desmaios, hiperglicemia (aumento de glicose no sangue), prurido na pele (coceira na pele), hiperúricemia (altos níveis de ácido úrico no sangue), mialgia (dor muscular), vômito e náusea (enjôo).

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): sonolência, dor de cabeça, parestesia (dormência, formigamento), reações alérgicas, doença pulmonar, eritema (vermelhidão na pele), rash cutâneo (vermelhidão na pele).

Em pessoas com conhecida hipersensibilidade à tiamina e reação anafilática. Esses fenômenos são raros, parecendo estar mais relacionados à administração endovenosa de

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574-150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555

Natulab
Laboratório Farmacêutico

tiamina pura. A administração de tiamina associada a outras vitaminas do complexo B parece reduzir o risco dessas reações.

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.

10. SUPERDOSE

A administração de altas doses e por períodos prolongados de piridoxina pode levar ao aparecimento de síndrome de neuropatia sensorial. Indivíduos com esta síndrome apresentam sintomas como parestesia e hiperparestesia, fraqueza muscular, dor óssea, fasciculação e dormência em extremidades.

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

MS: 1.3841.0064

Farm. Responsável: Tales de Vasconcelos Cortes - CRF/BA nº 3745

Fabricado por:

NATULAB LABORATÓRIO S. A.

Rua H, nº 2, Galpão III - Urbis II

Santo Antônio de Jesus - Bahia - CEP 44.574-150

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: (75) 3311 5555

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (02/03/2015).



011159

9

Rua H, Nº 02, GALPÃO III - URBIS II - SANTO ANTONIO DE JESUS - BA - CEP 44.574 150
FONE: (0XX) 75- 3311-5555



PROPOSTA E DOCUMENTOS DE HABILITAÇÃO

CONSÓRCIO INTERMUNICIPAL DE SAÚDE –
CONIMS PR
PREGÃO ELETRÔNICO 33/2018

[Handwritten signatures and initials]

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI
CNPJ: 13.485.130/0001-03 - I.E.: 90.639.047-72
Av Maringá 3592 - Atuba
Pinhais - PR
CEP: 83326-010
Telefone: 41-3072-8013 - Fax: 41-3072-8199
E-mail: habilitacao@pharmalog.com.br
www.anbfarma.com.br



Pinhais - PR, 28 de Novembro de 2018

À
CONSORCIO CONIMS
R OSVALDO ARANHA 377 - CENTRO
CEP: 85501-310
PATO BRANCO - PR

Referência : Pregão Eletrônico N° 33/2018
Data de Abertura dia 29/10/2018 às 09:00

Prezados Senhores,

Atendendo a licitação em referência apresentamos a seguir nossa proposta.

Condições gerais da proposta:

Validade da Proposta : 60 dias (Conforme Edital)
Prazo de Entrega : 05 dias (Conforme Edital)
Pagamento : 30 dias (Conforme Edital)
Contrato : 12 meses (Conforme Edital)

Banco(s) para depósito:

BANCO ITAU 341 - AG: 3702 0 - CC: 20525-7

Item	Nosso Código	Qtde	Und	Descrição / Descrição Técnica / Observação	Preço Unitário R\$	Total Item R\$
007	28274	500	FR	FLORATE SOL OPT 5ML - FLUORMETOLONA ACETATO DE FLUORMETOLONA COL Fabricante: ALCON LABORAT DO BRASIL LTDA Registro M.S.: 1006810960014 Marca: ALCON Procedencia: NACIONAL	17,10	8.550,00
Preço Unitário: DEZESSETE REAIS E DEZ CENTAVOS						
Total Item: OITO MIL, QUINHENTOS E CINQUENTA REAIS						
008	18961	3.000	CPR	PROVERA 10MG 14CPR - MEDROXIPROGESTERONA ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA 10MG Registro M.S.: 1021601960031 Marca: WYETH Procedencia: ITALIA Cód. Barras: 1211004000033	1,591	4.773,00
Preço Unitário: UM REAL E QUINHENTOS E NOVENTA E UM MILÉSIMOS DE REAL						
Total Item: QUATRO MIL, SETECENTOS E SETENTA E TRÊS REAIS						



132	912476	103.000	FR	BUSONID SUSP AQ NAS SPRAY 64MCG 120DOS	0,064	6.592,00
				BUDESONIDA 64MCG		
				Registro M.S.: 1121301730304		
				Marca: BIOSINTETICA Procedencia: NACIONAL		
				Cód. Barras: 7896181915188		

Preço Unitário: SESSENTA E QUATRO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: SEIS MIL, QUINHENTOS E NOVENTA E DOIS REAIS

140	989070	3.000	CPR	VENZER HCT 16+12,5MG 30CPR	0,728	2.184,00
				CANDESARTANA CILEXETILA + HIDROCLOROTIAZIDA		
				Registro M.S.: 1003301820031		
				Marca: LIBBS Procedencia: NACIONAL		
				Cód. Barras: 7896094206410		

Preço Unitário: SETECENTOS E VINTE E OITO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DOIS MIL, CENTO E OITENTA E QUATRO REAIS

147	278980	8.000	CPR	TEGRETOL CR 200MG 20CPR (C1)-CARBAMAZ	0,78	6.240,00
				CARBAMAZEPINA CR 200MG		
				Registro M.S.: 1006800850054		
				Marca: NOVARTIS Procedencia: NACIONAL		
				Cód. Barras: 7896261000117		

Preço Unitário: SETENTA E OITO CENTAVOS

Total Item: SEIS MIL, DUZENTOS E QUARENTA REAIS

148	900788	23.000	CPR	TEGRETOL CR 400MG 60CPR (C1) - CARBAMAZE	1,60	36.800,00
				CARBAMAZEPINA CR 400MG		
				Registro M.S.: 1006800850100 Marca:		
				NOVARTIS Procedencia: NACIONAL		
				Cód. Barras: 7896261005747		

Preço Unitário: UM REAL E SESSENTA CENTAVOS

Total Item: TRINTA E SEIS MIL E OITOCENTOS REAIS

173	749923	5.000	CAPS	FOXIS 200MG 30CAPS (C1) - CELECOXIBE	0,513	2.565,00
				CELECOXIBE 200MG		
				Registro M.S.: 1057304910162		
				Marca: ACHE Procedencia: NACIONAL		
				Cód. Barras: 7896658028113		

Preço Unitário: QUINHENTOS E TREZE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DOIS MIL, QUINHENTOS E SESSENTA E CINCO REAIS

203	28703	50	FR	CILOXAN OTOLOGICO SOL OFT EST 5ML - CIPR	15,57	778,50
				CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO 3,5MG SOL		
				Registro M.S.: 100681130010		
				Marca: NOVARTIS Procedencia: NACIONAL		
				Cód. Barras: 7896548160619		

Preço Unitário: QUINZE REAIS E CINQUENTA E SETE CENTAVOS

Total Item: SETECENTOS E SETENTA E OITO REAIS E CINQUENTA CENTAVOS

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



266	985643	3.500	CPR	TRAMAL RET 100MG 20CPR REV (A2) - TRAMADOL	0,565	1.977,50
CLORIDRATO DE TRAMADOL 100MG						
Registro M.S.: 1861000040027						
Marca: GRUNENTHAL Procedencia: ITALIA						
Cód. Barras: 7898582380312						

Preço Unitário: QUINHENTOS E SESSENTA E CINCO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: UM MIL, NOVECENTOS E SETENTA E SETE REAIS E CINQUENTA CENTAVOS

299	28428	300	FR	MAXITROL* PDA OFT 1/5MG/G+6000UI/G 3 5G	17,00	5.100,00
DEXAMETASONA 1MG + NEOMICINA 5MG + SULFATO DE						
POLIMIXINA B 6000UI						
Registro M.S.: 1006811060025						
Marca: ALCON Procedencia: ESPANHA						
Cód. Barras: 7896548198285						

Preço Unitário: DEZESSETE REAIS

Total Item: CINCO MIL E CEM REAIS

308	28410	500	FR	MAXIDEX SUSP OFT EST 0,1% 5ML - DEXAMET	4,489	2.244,50
DEXAMETASONA COL						
Registro M.S.: 1006810970028						
Marca: ALCON Procedencia: NACIONAL						
Cód. Barras: 7896548111727						

Preço Unitário: QUATRO REAIS E QUATROCENTOS E OITENTA E NOVE MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DOIS MIL, DUZENTOS E QUARENTA E QUATRO REAIS E CINQUENTA CENTAVOS

325	859141	13.000	CPR	CODATEN 50/50MG 10CPR REV (A2) - DIC SOD	3,07	39.910,00
DICLOFENACO DE SODIO 50MG + CODEINA 50MG						
Registro M.S.: 1006808980011						
Marca: NOVARTIS Procedencia: NACIONAL						
Cód. Barras: 7896261008083						

Preço Unitário: TRÊS REAIS E SETE CENTAVOS

Total Item: TRINTA E NOVE MIL, NOVECENTOS E DEZ REAIS

381	947113	3.000	CAPS	PRADAXA 110MG 60CAPS - ETEXILATO DE DAB	3,49	10.470,00
ETEXILATO DE DABIGATRANA 110MG						
Registro M.S.: 1036701600078						
Marca: BOEHRINGER Procedencia: ALEMANHA						
Cód. Barras: 7896026303064						

Preço Unitário: TRÊS REAIS E QUARENTA E NOVE CENTAVOS

Total Item: DEZ MIL, QUATROCENTOS E SETENTA REAIS

428	853690	6.000	CAPS	FORMOCAPS 12MCG 30CAPS C/INAL - FORMOTE	0,47	2.820,00
FUMARATO DE FORMOTEROL DIIDRATADO 12MCG						
Registro M.S.: 1121303110060						
Marca: BIOSINTETICA Procedencia: NACIONAL						
Cód. Barras: 7896181907282						

Preço Unitário: QUARENTA E SETE CENTAVOS

Total Item: DOIS MIL, OITOCENTOS E VINTE REAIS

011164
9



607 949329 10.000 CPR OLMETEC ANLO 40+5MG 30CPR REV-MED+ANLO 0,468 4.680,00
OLMESARTANA MEDOXOMILA 40MG + ANLODIPINO 5MG
Registro M.S.: 1211003990064
Marca: WYETH Procedencia: NACIONAL
Cód. Barras: 7891268148961

Preço Unitário: QUATROCENTOS E SESENTA E OITO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: QUATRO MIL, SEISCENTOS E OITENTA REAIS

616 950335 500 FR EXODUS 20MG /ML 15ML (C1) - ESCITALOPRAM 5,73 2.865,00
OXALATO DE ESCITALOPRAM 20MG GTS
Registro M.S.: 1057303790112
Marca: ACHE Procedencia: NACIONAL
Cód. Barras: 7896658018121

Preço Unitário: CINCO REAIS E SETENTA E TRÊS CENTAVOS

Total Item: DOIS MIL, OITOCENTOS E SESENTA E CINCO REAIS

631 836249 5.000 CPR CEBRILIN 10MG 30CPR (C1) - PAROXETINA 1,64 8.200,00
CLORIDRATO DE PAROXETINA 10MG
Registro M.S.: 1003301270015
Marca: LIBBS Procedencia: NACIONAL
Cód. Barras: 7896094201361

Preço Unitário: UM REAL E SESENTA E QUATRO CENTAVOS

Total Item: OITO MIL E DUZENTOS REAIS

634 876151 10.000 CPR CEBRILIN 30MG 30CPR (C1) - PAROXETINA 3,45 34.500,00
CLORIDRATO DE PAROXETINA 30MG
Registro M.S.: 1003300900023
Marca: LIBBS Procedencia: NACIONAL
Cód. Barras: 7896094202276

Preço Unitário: TRÊS REAIS E QUARENTA E CINCO CENTAVOS

Total Item: TRINTA E QUATRO MIL E QUINHENTOS REAIS

649 582506 3.000 CPR NOOTROPIL 800MG 30CPR REV - PIRACETAM 0,804 2.412,00
PIRACETAM 800MG
Registro M.S.: 1130003070021
Marca: UCB Procedencia: NACIONAL
Cód. Barras: 7896070603271

Preço Unitário: OITOCENTOS E QUATRO MILÉSIMOS DE REAL

Total Item: DOIS MIL, QUATROCENTOS E DOZE REAIS

767 946303 500 CPR BRILINTA 90MG 60CPR REV - TICAGRELOR 3,15 1.575,00
TICAGRELOR 90MG
Registro M.S.: 1161802380046
Marca: ASTRAZENECA Procedencia: SUÉCIA
Cód. Barras: 7896206403409

Preço Unitário: TRÊS REAIS E QUINZE CENTAVOS

Total Item: UM MIL, QUINHENTOS E SETENTA E CINCO REAIS

Handwritten signatures and marks:
A large handwritten '4' is visible on the right side.
Below it, there are several scribbles and initials, including what looks like 'J.B.' and other illegible marks.

011165
9



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI
CNPJ: 13.485.130/0001-03
Av Maringá 3592 - Atuba
Pinhais - PR
CEP: 83326-010
Telefone: 41-3072-8013 - Fax: 41-3072-8199
E-mail: habilitacao@pharmalog.com.br

À
CONSORCIO CONIMS

R OSVALDO ARANHA 377 - CENTRO
PATO BRANCO - PR

DECLARAÇÃO

A empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI., pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob nº 13.485.130/0001-03, inscrição estadual nº 90.639.047-72, ora estabelecida na Av Maringá, 3592, Bairro Atuba, cidade de Pinhais, Estado do Paraná, por intermédio de seu representante legal, o Sr. ALEXANDRE MAGNO BAREA, portador da Carteira de Identidade nº 5.131.347-0 SSP/PR e do CPF nº 802.389.809-44, vem por meio deste informar a(s) embalagem(ns) a ser(em) entregue(s) durante a vigência da ata de registro de preços esta conforme proposta comercial.

Por ser expressão de verdade, firmo a presente.

Pinhais-PR, 20 de novembro de 2018

Elton Santos Rocha
- Por Procuração

ALEXANDRE MAGNO BAREA
DIRETOR
RG nº 5.131.347-0 SSP/PR
CPF: 802.389.809-44

13.485.130/0001-03
PHARMA LOG PRODUTOS
FARMACÊUTICOS EIRELI
AVENIDA MARINGÁ, Nº 3592
BAIRRO ATUBA CEP: 83326-010
PINHAIS PR



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

CNPJ: 13.485.130/0001-03

Av Maringá 3592 - Atuba

Pinhais - PR

CEP: 83326-010

Telefone: 41-3072-8013 - Fax: 41-3072-8199

E-mail: habilitacao@pharmalog.com.br

À

CONSORCIO CONIMS

R OSVALDO ARANHA 377 - CENTRO

PATO BRANCO - PR

DECLARAÇÃO DE INEXISTÊNCIA DE FATOS IMPEDITIVOS

Pregão Eletrônico nº 33/2018

Abertura dia 29/10/2018 às 09:00

A empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI., pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob nº 13.485.130/0001-03, inscrição estadual nº 90.639.047-72, ora estabelecida na Av Maringá, 3592, Bairro Atuba, cidade de Pinhais, Estado do Paraná, por intermédio de seu representante legal, o Sr. ALEXANDRE MAGNO BAREA, portador da Carteira de Identidade nº 5.131.347-0SSP/PR e do CPF nº 802.389.809-44, DECLARA, sob as penas da lei, de que inexistem fatos impeditivos da sua habilitação.

Por ser expressão de verdade, firmo a presente.

Pinhais-PR, 20 de Novembro de 2018

ALEXANDRE MAGNO BAREA

DIRETOR

RG nº 5.131.347-0 SSP/PR

CPF: 802.389.809-44

13.485.130/0001-03

PHARMA LOG PRODUTOS
FARMACÊUTICOS EIRELI

AVENIDA MARINGÁ, Nº 3592
BAIRRO ATUBA CEP: 83326-010

PINHAI S PR

Elton Santos Rocha
- Por Procuração

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

CNPJ: 13.485.130/0001-03

Av Maringá 3592 - Atuba

Pinhais - PR

CEP: 83326-010

Telefone: 41-3072-8013 - Fax: 41-3072-8199

E-mail: habilitacao@pharmalog.com.br

À

CONSORCIO CONIMS

R OSVALDO ARANHA 377 - CENTRO

PATO BRANCO - PR

DECLARAÇÃO EM ATENDIMENTO AO INCISO V DO ART. 27 DA LEI N. ° 8.666/93 (MÃO-DE-OBRA DE MENORES)

Pregão Eletrônico nº 33/2018

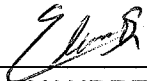
Abertura dia 29/10/2018 às 09:00

A empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI., pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob nº 13.485.130/0001-03, inscrição estadual nº 90.639.047-72, ora estabelecida na Av Maringá, 3592, Bairro Atuba, cidade de Pinhais, Estado do Paraná, por intermédio de seu representante legal, o Sr. ALEXANDRE MAGNO BAREA, portador da Carteira de Identidade nº 5.131.347-0SSP/PR e do CPF nº 802.389.809-44, DECLARA, para fins do disposto no inciso V do art. 27 da Lei n. ° 8.666, de 21.06.1993, acrescido pela Lei n. ° 9.854, de 27.10.1999 (inciso XXXIII do art. 7. ° da Constituição Federal), que não emprega menor de dezoito anos em trabalho noturno, perigoso ou insalubre e não emprega menor de dezesseis anos.

Ressalva: emprega menor, a partir de quatorze anos, na condição de aprendiz (x).

Pinhais-PR, 20 de Novembro de 2018

Elton Santos Rocha
- Por Procuração

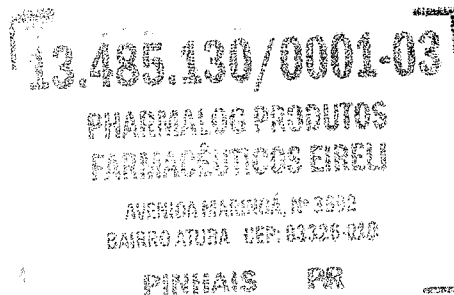
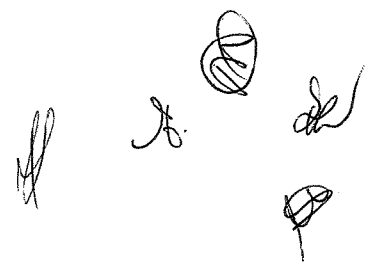


ALEXANDRE MAGNO BAREA

DIRETOR

RG nº 5.131.347-0 SSP/PR

CPF: 802.389.809-44



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

CNPJ: 13.485.130/0001-03

Av Maringá 3592 - Atuba

Pinhais - PR

CEP: 83326-010

Telefone: 41-3072-8013 - Fax: 41-3072-8199

E-mail: habilitacao@pharmalog.com.br

À

CONSORCIO CONIMS

R OSVALDO ARANHA 377 - CENTRO

PATO BRANCO - PR

DECLARAÇÃO

Pregão Eletrônico nº 33/2018

Abertura dia 29/10/2018 às 09:00

A empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI., pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob nº 13.485.130/0001-03, inscrição estadual nº 90.639.047-72, ora estabelecida na Av Maringá, 3592, Bairro Atuba, cidade de Pinhais, Estado do Paraná, por intermédio de seu representante legal, o Sr. ALEXANDRE MAGNO BAREA, portador da Carteira de Identidade nº 5.131.347-0SSP/PR e do CPF nº 802.389.809-44, representada neste ato por seu representante legal o Sr. Elton Santos Rocha, pessoa física, portador da cédula de identidade sob nº 7.784.766-9 e CPF/MF sob nº 032.944.629-05, nomeia e constitui a (s) pessoa (s) abaixo relacionada (s) como responsável (is) para acompanhar a execução do fornecimento de medicamentos:

(CONTATO)

Ricardo (e-mail: empenho@pharmalog.com.br TELE: (41) 3072-8013 RAMAL: 8127)

Sendo assim, o Sr Elton, continua responsável por acompanhar e fornecer.

Devendo proceder conforme poderes e deveres, estabelecidos a seguir:

Relacionar poderes e deveres do preposto

Pinhais-PR, 20 de Novembro de 2018

Elton Santos Rocha
- Por Procuração

ALEXANDRE MAGNO BAREA

DIRETOR

RG nº 5.131.347-0 SSP/PR

CPF: 802.389.809-44



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI
CNPJ: 13.485.130/0001-03
Av Maringá 3592 - Atuba
Pinhais - PR
CEP: 83326-010
Telefone: 41-3072-8013 - Fax: 41-3072-8199
E-mail: habilitacao@pharmalog.com.br
À
CONSORCIO CONIMS

R OSVALDO ARANHA 377 - CENTRO
PATO BRANCO - PR

DECLARAÇÃO

Pregão Eletrônico nº 33/2018
Abertura dia 29/10/2018 às 09:00

A empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI., pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob nº 13.485.130/0001-03, inscrição estadual nº 90.639.047-72, ora estabelecida na Av Maringá, 3592, Bairro Atuba, cidade de Pinhais, Estado do Paraná, por intermédio de seu representante legal, o Sr. ALEXANDRE MAGNO BAREA, portador da Carteira de Identidade nº 5.131.347-0SSP/PR e do CPF nº 802.389.809-44, DECLARA, que esta empresa possui conta corrente pessoa jurídica no mesmo CNPJ habilitado para este pregão, conforme dados abaixo:

RAZÃO SOCIAL DA EMPRESA: Pharma Log Produtos Farmacêuticos Eireli

ENDEREÇO: Avenida Maringá, 3592 - Atuba- Pinhais/ Pr

CNPJ: 13.485.130/0001-03 **TELEFONE:** (41) 3072-8013


EMAIL: habilitacao@pharmalog.com.br / licitacao@pharmalog.com

CONTATO: Elton

BANCO: Itau **AGÊNCIA:** 3702 0 **CONTA CORRENTE:** 20525-7

Pinhais-PR, 20 de Novembro de 2018

Elton Santos Rocha
- Por Procuração



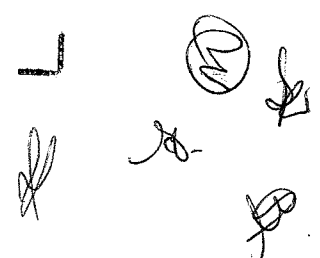
ALEXANDRE MAGNO BAREA
DIRETOR
RG nº 5.131.347-0 SSP/PR
CPF: 802.389.809-44

13.485.130/0001-03

PHARMALOG PRODUTOS
FARMACÊUTICOS EIRELI

AVENIDA MARINGÁ, Nº 3592
BAIRRO ATUBA CEP: 83326-010

L PINHAIS RR J



Rua 22 de Abril, 199 - Pinhais - PR
CEP 83323-240 - Fone (41) 3667-6977
E-mail: distribuidor@distribuidorpinhais.com.br

OFÍCIO DISTRIBUIDOR E ANEXOS
Denise Miguel Zattar - Oficial Titular

Certidão Negativa

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

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

CNPJ 13.485.130/0001-03, no período compreendido desde 10/07/1998, data de instalação deste cartório, até a presente data.



PINHAIS/PR, 16 de Novembro de 2018

Aduro

BEL DENISE MIGUEL ZATTAR - D.J. 237/06

Marli Barros Cordeiro
Funcionária Juramentada
Portaria nº 7/2010



1.º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL
13.º TABELIONATO DE NOTAS
Certifico que a presente é cópia em reprodução fiel do documento original que me foi apresentado.

CURITIBA 19 NOV 2018

RICARDO A. DE LEAC

SELO FUNARPEN
16/07/2001
FPM28941

Tabellionato de Notas
Exclusivo para
Autenticação de Cópia

<input type="checkbox"/>	RICARDO AUSTO DE LEAC - Oficial
<input type="checkbox"/>	BIANCA L. CAVALCANTE DE LEAC - Escrevente
<input type="checkbox"/>	KETIE FERNANDA DELAROSA - Escrevente
<input type="checkbox"/>	PRICILA ROSA DE ALMEIDA - Escrevente
<input type="checkbox"/>	VANESSA G. A. NUNES - Escrevente
<input type="checkbox"/>	VINICIUS DE CASTILHO - Escrevente

Custas = R\$ 31,33

Página 0001/0001

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

011171
09

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
PRIMEIRA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS, brasileira, casada pelo regime de comunhão parcial de bens, empresária, residente e domiciliado na Rua Nossa Senhora da Luz, nº 340, Aptº 1.101, CEP.: 82510-020, Bairro Cabral - Curitiba - Estado do Paraná, portadora da carteira de identidade nº 4.621.453-6 SSP-PR, e inscrita no CPF/MF sob nº 849.491.399-91, e **ALEXANDRE MAGNO BAREA**, brasileiro, divorciado, empresário, residente e domiciliado na Rua Fernando de Noronha, nº 819, Bairro Boa Vista - CEP.: 82640-350, Curitiba - Estado do Paraná, portador da carteira de identidade nº 5.131.347-0 SSP-PR, e inscrito no CPF/MF sob o nº 802.389.809-44, na condição de únicos sócios, da Sociedade Empresarial Ltda, denominada **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA**, pessoa jurídica de direito privado, com sede e foro na Avenida Talma Rodrigues Ribeiro, nº. 147, Galpão 3A, Sala 17, Portal de Jacaraípe, com seu Contrato Social arquivado na Junta Comercial do Estado do Espírito Santo Sob. nº. 32201554671 em 23/03/2011, por este instrumento resolvem, de comum acordo, modificar o Contrato Social Primitivo e alterar as cláusula da sociedade conforme as condições seguinte:

CLÁUSULA PRIMEIRA: Fica transferido, a Matriz da Sede Social para o seguinte endereço: Rua Marialva, nº 4-1-B, CEP.: 83324-180, Vila Emiliano Pernetá, Município de Pinhais - Estado do Paraná.

CLÁUSULA SEGUNDA: Fica criada, neste ato a filial da Sociedade sob a denominação social de Pharma Log Produtos Farmacêuticos Ltda. Situada na cidade de Serra, Estado do Espírito Santo, na Avenida Talma Rodrigues Ribeiro, nº. 147, Galpão 3A, Sala 17, Portal de Jacaraípe - CEP.: 29173-795.

CLÁUSULA TERCEIRA: Permanecem inalteradas as demais cláusulas do Contrato Social que não colidirem com o disposto na presente alteração.

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.876-9
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: 54161708181506020327-1; Data: 17/08/2018 15:08:43
Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24484-KLHS;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
PRIMEIRA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

CONTRATO SOCIAL CONSOLIDADO

CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS, brasileira, casada pelo regime de comunhão parcial de bens, empresária, residente e domiciliado na Rua Nossa Senhora da Luz, nº 340, Aptº 1.101, CEP.: 82510-020, Bairro Cabral - Curitiba - Estado do Paraná, , portadora da carteira de identidade nº 4.621.453-6 SSP-PR, e inscrita no CPF/MF sob nº 849.491.399-91, e **ALEXANDRE MAGNO BAREA**, brasileiro, divorciado, empresário, residente e domiciliado na Rua Fernando de Noronha, nº 819, Bairro Boa Vista - CEP.: 82640-350, Curitiba - Estado do Paraná, , portador da carteira de identidade nº 5.131.347-0 SSP-PR, e inscrito no CPF/MF sob o nº 802.389.809-44, na condição de únicos sócios, da Sociedade Empresarial Ltda, denominada **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA**, pessoa jurídica de direito privado, com sede e foro na Avenida Talma Rodrigues Ribeiro, nº. 147, Galpão 3, Sala 17, Portal de Jacaraípe, com seu Contrato Social arquivado na Junta Comercial do Estado do Espírito Santo Sob. nº. 32201554671 em 23/03/2011, resolvem, de comum acordo, aprovar a consolidação do Contrato Social, que passa a vigorar nos termos seguintes:

CAPÍTULO I

Da denominação, sede e foro.

Art. 1º. - A sociedade limitada girará sob a denominação social de **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA**, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob o nº. 13.485.130/0001-03, regendo-se pelo presente contrato, pela Lei 10.406 de 10 de janeiro de 2002, como regência supletiva, pela Lei nº. 5.404/76 no que for aplicável e demais disposições legais pertinentes.

Art. 2º. - A sede social fica seguinte endereço: Rua Marialva, nº 441, CEP.: 83324-180, Vila Emiliano Pernetá, Município de Pinhais - Estado do Paraná.

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.878-9
Av. Francisco Espírito Santo, 115 - Entre Rios - Curitiba - PR - CEP 81220-900 - www.cartorioazvedobastos.com.br - Tel. (41) 3349-9444 - Fax: (41) 3349-9444

Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 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, 16

Cód. Autenticação: 54161708181506020327-2 Data: 17/08/2018 15:08:43

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24483-02M8;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Váber de Miranda Cavalcanti
Titular
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
PRIMEIRA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

Art. 3º. - mantém filial no seguinte endereço: na Avenida Talma Rodrigues Ribeiro, nº. 147, Galpão 3-A, Sala 17, Portal de Jacaraípe - CEP.: 29173-795, na cidade de Serra, Estado do Espírito Santo.

CAPÍTULO II

Dos objetivos, duração.

Art. 4º. - Constituem objetivos da sociedade: Comércio atacadista de produtos farmacêuticos, médicos hospitalares e odontológicos, medicamentos controlados, cosméticos e perfumarias, importação e exportações e correlatos.

Art. 5º. - O prazo de duração da sociedade é por tempo indeterminado.

CAPÍTULO III

Do Capital Social

Art. 6º - O Capital Social da sociedade limitada é de R\$ 200.000,00 (duzentos mil reais), dividido em 200.000 (duzentas mil) quotas de capital de valor nominal de R\$ 1,00 (um real) cada uma, assim distribuídas entre os sócios:

(a) **CRISTIANE ALICE BARRA QUADROS**, detém 100.000 (cem mil) quotas de capital de valor nominal de R\$ 1,00 (um real) cada uma, totalizando R\$ 100.000,00 (cem mil reais), totalmente integralizadas e subscritas em moeda corrente nacional.

(b) **ALEXANDRE MAGNO BARRA**, detém 100.000 (Cem mil) quotas de capital de valor nominal de R\$ 1,00 (um real) cada uma, totalizando R\$ 100.000,00 (cem mil reais), totalmente integralizadas e subscritas em moeda corrente nacional.

§ 2º - A responsabilidade dos sócios é limitada ao valor de suas cotas, mas todos responderá solidariamente pela integralização do capital social, nos termos do artigo 1.052 do Código Civil Brasileiro, aprovado pela Lei 10.406 de 10 de janeiro de 2002.

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.876-0
R. Presidente Epitácio Paulo, 116 - Vila do Estoril, CEP 29.173-000 - Serra, ES. Fone: (51) 344544 - Fax: (51) 344566
Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 6.898/1994 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: 54161708181506020327-3; Data: 17/08/2018 15:08:43
Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24482-OWJ1;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23
Bel. Valber de Miranda Cavalcanti
Tribunal Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

[Handwritten signatures and initials]

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-93
PRIMEIRA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

CAPÍTULO IV

Das Deliberações Sociais

Art. 7º. - As deliberações sociais serão tomadas através de reuniões de sócios, com a observância das disposições contidas nos termos dos artigos 1.071 a 1.080 da Lei 10.406 de 10 de janeiro de 2002 e do presente contrato social.

§ 1º - Além de outras matérias indicadas na Lei ou no contrato social, os sócios devem deliberar sobre:

I - a aprovação das contas dos administradores, até o último dia do quarto mês, subsequente ao término do exercício social;

II - a designação de administradores em ato separado do presente contrato social;

III - a destituição de administradores;

IV - o modo da remuneração dos administradores e sua fixação;

V - a modificação do contrato social;

VI - a incorporação, a fusão, a cisão, a transformação ou a dissolução da sociedade, ou, ainda, a cessação do estado de liquidação;

VII - a nomeação e a destituição de liquidantes e o julgamento de suas contas;

VIII - o pedido de concordata;

IX - a alienação de bens de valores superiores a 10% (dez por cento) do valor total do capital social subscrito, bem como de fundos de comércio, prestação de fianças e avais;

Q

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELionato de Notas - Código CNJ 06.876-9
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1145 - Edifício São Paulo - CEP 54200-000 - João Pessoa/PB - Fone: (33) 3445-0000 - Fax: (33) 3445-0001

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: 54161708181506020327-4; Data: 17/08/2018 15:08:43

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24481-LJUJ;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valber de Miranda Cavalcante
Titular
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
PRIMEIRA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

X - a eleição, a destituição e a fixação de remuneração e prazo de mandato de membros do conselho fiscal;

XI - outros assuntos de interesse social;

§ 2º - As decisões tomadas pelos sócios em reuniões, inseridas no parágrafo primeiro deste artigo, deverão observar o quorum seguinte:

a) nos incisos V, VI e IX, pelos votos correspondentes a, no mínimo, três quartos do capital social;

b) nos incisos II, III, IV e VIII, pelos votos correspondentes a, no mínimo, mais da metade do capital social;

c) nos demais incisos, pela maioria dos votos dos presentes, salvo os casos previstos em lei ou no contrato, se estes exigirem maioria mais elevada.

§ 3º - A convocação dos sócios para a reunião será feita na imprensa, com antecedência mínima de oito dias, a pedido dos administradores, de sócio e do conselho fiscal, se houver.

I) a convocação pela imprensa poderá ser dispensada com a presença de todos os sócios à reunião, ou quando estes declararem por escrito que têm conhecimento do local, data, hora e ordem do dia.

II) a reunião instala-se com a presença, em primeira convocação, de titulares detentores de três quartos do capital social e, em segunda, com qualquer número.

III) o sócio pode ser representado por outro sócio ou por advogado, mediante outorga de mandato com especificação dos atos autorizados.

IV) a reunião será presidida e secretariada por sócio escolhido entre os presentes.

V) A reunião torna-se dispensável quando todos os sócios decidirem, por escrito, sobre a matéria que seria objeto dela.

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-9
Av. Presidente Epitácio Paulo, 115 - Bairro dos Estados - CEP: 13030-000 - Fone: (13) 3344-1111 - Fax: (13) 3344-1112

Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.932/1994 e Art. 6º inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autentico e presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé

Cód. Autenticação: 54161708181506020327-5; Data: 17/08/2018 15:08:43

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24480-60KA;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

Sel. Valter de Miranda Cavalcanti
Tribunal

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
PRIMEIRA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

III - tratar de qualquer outro assunto constante da ordem do dia.

CAPÍTULO V

Da Administração

Art. 8º - A sociedade será administrada e representada, ativa e passivamente, judicial e extrajudicialmente, pelos sócios administradores **CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS** e **ALEXANDRE MAGNO BAREA**, já qualificados, por prazo indeterminado, assinando todos os documentos da sociedade em conjunto ou em separado, podendo ainda serem representados por procuradores a serem constituídos com a observância das regras fixadas no presente contrato social, podendo ser administrada por não sócios.

§ 1º: Caso a sociedade tenha necessidade de indicar ou destituir administradores não sócios, cujo ato será feito por reunião, haverá, obrigatoriamente, a aprovação de 2/3 dos detentores do capital social.

§ 2º: A sociedade, por meio de seu administrador, poderá outorgar procurações a terceiros, nas quais deverão constar, obrigatoriamente, os poderes específicos e os prazos de validade, com exceção daquelas outorgadas para fins judiciais, que não estarão sujeitas a tais restrições.

§ 3º: Os sócios quotistas que prestarem serviços à sociedade receberão pró-labore mensal a ser determinado de comum acordo entre os sócios, que será lançado na conta de despesas administrativas da sociedade, observadas as disposições legais vigentes.

§ 4º: É vedado firmar obrigações de favor, estranhas aos fins sociais, em especial, avais, fianças e endossos, exceto com relação ou a favor de sociedades ligadas, controladas e interdependentes.

§ 5º - Os administradores não sócios deverão ser designados em ato separado no qual deverão constar suas respectivas atribuições e poderes, sendo investidos no cargo mediante termo de posse, a ser assinado nos trinta dias seguintes à designação, que será lavrado

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELionato DE NOTAS - Código CNJ 05.875-0
Av. Presidente Dutra, 110 - Bairro dos Coelhos - 13060-900 - Pôrto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3093-1000 - Fax: (51) 3093-1001 - E-mail: cartorio@azevedobastos.com.br

Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 6.535/1994 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, 16

Cód. Autenticação: 54161708181506020327-6; Data: 17/08/2018 15:08:43

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24479-FFU8;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Váber de Miranda Cavalcanti
Titular
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-93
PRIMEIRA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

em folha solta a ser arquivada no Registro do Comércio, juntamente com o ato de nomeação, ou no livro de atas da administração.

Art. 9º. - Compete ao administrador:

- a) - a prática de quaisquer atos de administração e de gestão financeira, no interesse social;
- b) - a representação da sociedade ativa e passivamente, em juízo ou fora dele, perante repartições ou entidades de direito público ou privado;
- c) - assegurar o pleno funcionamento da sociedade;
- d) - fazer cumprir as presentes disposições contratuais e as deliberações emanadas das reuniões dos sócios;
- e) - apresentar, obrigatoriamente, ao final de cada exercício social, o inventário, o balanço patrimonial e o balanço de resultado econômico para aprovação dos sócios;
- f) - pelo efetivo exercício da gestão social, o administrador poderá fazer jus a uma retirada mensal a título de pro-labore, que será fixada pelos sócios.

CAPÍTULO VI

Do Conselho Fiscal

Art. 10º. - A sociedade poderá instituir Conselho Fiscal a qualquer tempo, composto de três membros efetivos e três membros suplentes, sócios ou não, residentes no País, eleitos de conformidade com o disposto no artigo 1.078 do Código Civil Brasileiro.

§ 1º - Não podem fazer parte do conselho fiscal, além dos inelegíveis enumerados no § 1º do art. 1.011 do Código Civil Brasileiro, os membros dos demais órgãos da sociedade ou de outra por ela controlada, os empregados de quaisquer delas ou dos respectivos administradores, o cônjuge ou parente destes até o terceiro grau.

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-6
Av. Engenheiro Roberto Coim, 114 - Jardim São Paulo - CEP 05500-000 - São Paulo/SP - Tel. (011) 3044-4411 - Fax (011) 3044-9944

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 e presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé

Cód. Autenticação: 54161708181506020327-7; Data: 17/08/2018 15:08:43

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24478-DZ82;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

Bel. Valber do Miranda Cavalcanti
Titular

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS L/DA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
PRIMEIRA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

§ 2º - É assegurado aos sócios minoritários, que representarem pelo menos um quinto do capital social, o direito de eleger,

separadamente, um dos membros do conselho fiscal e o respectivo suplente.

§ 3º - O membro ou suplente eleito, assinando termo de posse lavrado no livro de atas e pareceres do conselho fiscal, em que se mencione o seu nome, nacionalidade, estado civil, residência e a data da escolha, ficará investido nas suas funções, que exercerá, salvo cessação anterior, até a subsequente assembléia anual.

§ 4º - Se o termo não for assinado nos trinta dias seguintes ao da eleição, esta se tornará sem efeito.

CAPÍTULO VII

Do Exercício Social

Art. 11º - O exercício social iniciar-se-á no dia primeiro de janeiro de cada ano e terminará no dia trinta e um de dezembro de cada ano, quando se procederá a elaboração do inventário, do balanço patrimonial e do balanço de resultado econômico, bem como das demais demonstrações contábeis previstas em Lei ou neste Contrato Social, que serão apreciadas na reunião de sócios, conforme estabelecido no artigo 8º, letra "c" deste instrumento.

§ 1º - A sociedade poderá levantar balanços mensais, trimestrais e semestrais, para efeito de apuração de resultado do período, observadas as prescrições legais, e, especialmente, as contidas na legislação tributária.

§ 2º - Os resultados serão apurados por cada estabelecimento, e, posteriormente, serão consolidados.

§ 3º - Os sócios participam dos lucros e das perdas, na proporção das respectivas quotas, com a observância das normas fixadas no art. 1007 do Código Civil Brasileiro, aprovado pela Lei 10.406, de 10/01/2002.



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-93
PRIMEIRA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

§ 4º - A sociedade poderá, mediante deliberação social através de reunião que represente mais de 50% do capital social, determinar a exclusão de sócio por justa causa, nos termos dos artigos 1.085 e 1.086 da Lei 10.406 de 10 de janeiro de 2002, observadas as seguintes regras:

I) entende-se por justa causa a prática de atos lesivos a terceiros, como emissão de cheques sem a devida provisão, inadimplência pessoal, conduta inadequada no meio social e, ainda, em mora com a sociedade na integralização de capital ou qualquer outro pagamento decidido em reuniões.

II) ocorrendo fato dessa natureza, será convocada reunião específica, nos termos do parágrafo 3º deste artigo, comunicando-se ao sócio nessa condição que será excluído da sociedade, concedendo-lhe prazo para que possa defender-se adequadamente até à realização da reunião.

III) deliberando a reunião pela exclusão, os haveres do sócio que for excluído serão pagos em 12 (doze) parcelas iguais, mensais e sucessivas, corrigidas pelo índice de variação aplicado às cadernetas de poupança, com base em um balanço especial levantado para este fim, na data da exclusão.

IV) quando a exclusão ocorrer em virtude de não integralização de capital, far-se-á a restituição, apenas dos valores pagos. Não havendo qualquer integralização, ao sócio excluído não caberá qualquer direito, inclusive os relacionados ao ativo oculto.

§ 5º - Os sócios se reunirão ao menos uma vez por ano, nos quatro meses seguintes ao término do exercício social, de conformidade com o que dispõe o artigo 1078 do Código Civil Brasileiro, com o objetivo de:

I - tomar as contas dos administradores e deliberar sobre o balanço patrimonial e o de resultado econômico;

II - designar administradores, quando for o caso;



A

B

C

D

E

F

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-93
PRIMEIRA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

§ 4º. - Os lucros poderão ser distribuídos de conformidade com o que vier a ser decidido pelos sócios. As perdas poderão ser mantidas em conta de prejuízos acumulados, para compensação com lucros futuros.

§ 5º. - Poderão os sócios deliberar no sentido de que os lucros sejam mantidos em conta de lucros acumulados, até que decidam sobre sua destinação.

§ 6º. - Havendo antecipação de lucros e quaisquer outras retiradas semelhantes, e ao final do exercício social estes não se realizarem, os sócios se obrigam a repor as quantias recebidas a estes títulos, no prazo máximo de até 10 (dez) dias contados do encerramento do exercício.

§ 7º. - Durante o exercício social, a sociedade poderá efetuar antecipações de lucros aos sócios, não constituindo, tais antecipações, qualquer remuneração decorrente de trabalho prestados e/ou que tenham que prestar à sociedade.

CAPÍTULO VIII

Disposições Gerais

Art. 12º - Em caso de falecimento de sócio, este será representado na sociedade, para todos os efeitos legais, pelo Inventariante até a partilha.

§ Único - Caso os herdeiros do sócio que falecer desejarem não continuar na sociedade, os haveres do "de cujus" serão pagos em doze parcelas mensais, iguais e sucessivas, corrigidas pelo índice aplicado às cadernetas de poupança, com base em um balanço patrimonial especial levantado na data do evento.

Art. 13º - Havendo saída de qualquer sócio por qualquer outro motivo ou causa, exceto as disposições contidas no artigo 7º, § 4º, deste contrato, os haveres do sócio que sair serão pagos em doze parcelas mensais, iguais e sucessivas, corrigidas pelo índice aplicado às cadernetas de poupança, com base em um balanço patrimonial especial levantado na data do evento.

Q

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.015-9
Av. Presidente Vargas, 110 - Sala 205 - Centro - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 20040-000 - Fone: (21) 20464514 - Fax: (21) 20464515

Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 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

Cód. Autenticação: 54161708181506020327-10; Data: 17/08/2018 15:08:43

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24475-P6GF;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23


Bel. Valber de Miranda Cavalcanti
Titular Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
PRIMEIRA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

Art. 14º - Os administradores declaram, sob as penas da Lei, que não estão impedidos por lei especial, de exercer a administração da Sociedade e nem condenado(s) ou sob efeitos de condenação a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos; ou por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, peculato; ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra as normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, a fé pública ou a propriedade.


E, por estarem assim ajustados, assinam o presente em 04 (quatro) vias de igual teor e forma, juntamente com as testemunhas que também o subscrevem.

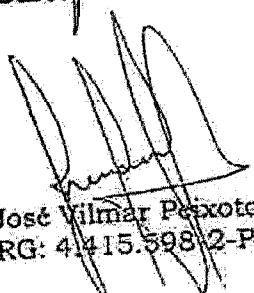
Vitória -ES, 14 de Dezembro 2012.



Cristiane Alice Barea Quadros



Alexandre Magno Barea

Testemunhas:

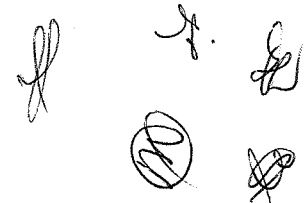

Alécio Dodini Gussão
RG: 6.316.821-1-Pr

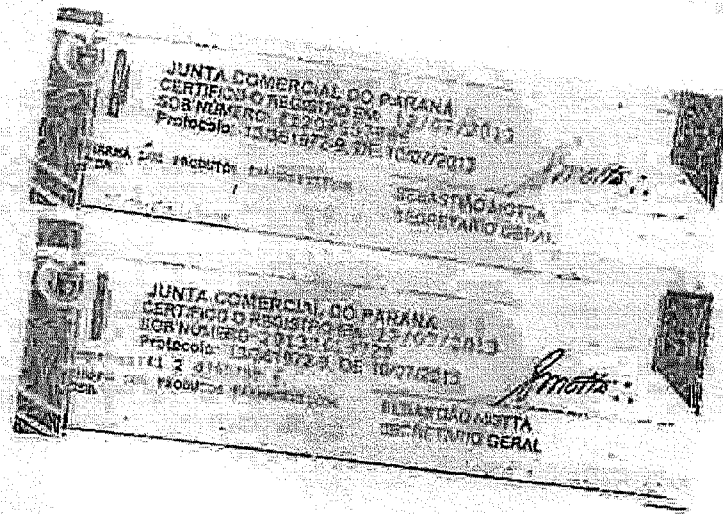

José Wilmar Peixoto
RG: 4.415.598-2-PR

JUNTA COMERCIAL DO EST. ESP. SANTO CERTIFICADO DE REGISTRO EM 24/01/2013 SOB Nº: 20130065340 Protocolo: 13/006534-0, DE 17/01/2013	
Empresa nº 1 0155467 1 PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA	 PAULO CEZAR JUFFO SECRETARIO-GERAL

JUNTA COMERCIAL DO EST. ESP. SANTO CERTIFICADO DE REGISTRO EM 24/01/2013 SOB Nº: 32900449173 Protocolo: 13/006534-0, DE 17/01/2013	
Empresa nº 1 0155467 1 PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA	 PAULO CEZAR JUFFO SECRETARIO-GERAL

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.370-8 Av. Frederico Guilherme Passos, 110 - Est. São José - Vitória/ES - CEP: 51.020-000 - Fone: (51) 3334-0000 - Fax: (51) 3334-0001	Autenticação Digital De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 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 Cód. Autenticação: 54161708181506020327-11; Data: 17/08/2018 15:08:43 Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24474-7T0G; Valor Total do Ato: R\$ 4,23 Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br
Bel. Valber de Miranda Cavalcanti Titular	





CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 08.870-0
Av. Francisco de Sá, 118 - 8º andar - Curitiba - PR - CEP 81280-000 - Fone: (41) 3242-9444 - Fax: (41) 3242-9444

Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V P. 41 e 52 da Lei Federal 8.935/1994 e Art. 6 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: 54161708181506020327-12; Data: 17/08/2018 15:08:43

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24473-MLFM;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Váber de Miranda Cavalcanti
Titular

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

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
NIRE: 41207657886
SEGUNDA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS, brasileira, casada pelo regime de comunhão parcial de bens, empresária, residente e domiciliado na Rua Nossa Senhora da Luz, nº 340, Aptº 1.101, CEP.: 82510-020, Bairro Cabral - Curitiba - Estado do Paraná, portadora da carteira de identidade nº 4.621.453-6 SSP-PR, e inscrita no CPF/MF sob nº 849.491.399-91, e **ALEXANDRE MAGNO BAREA**, brasileiro, divorciado, empresário, residente e domiciliado na Rua Fernando de Noronha, nº 819, Bairro Boa Vista - CEP.: 82640-350, Curitiba - Estado do Paraná, portador da carteira de identidade nº 5.131.347-0 SSP-PR, e inscrito no CPF/MF sob o nº 802.389.809-44, na condição de únicos sócios, da Sociedade Empresarial Ltda, denominada **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**, pessoa jurídica de direito privado, com filial na Rua Marialva, nº 441, CEP.: 83324-180, Vila Emillano Pernetá, Município de Pinhais - Estado do Paraná, com seu Contrato Social primitivo arquivado na Junta Comercial do Estado Sob. nº. 32201554671 em 23/03/2011, resolvem, de comum acordo, modificar o Contrato Social e alterar a cláusula da sociedade conforme segue:

CLÁUSULA PRIMEIRA: Fica transferida, neste ato a filial da Sociedade Empresária Ltda sob a denominação social de **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**, situada na cidade de Serra, Estado do Espírito Santo, na Avenida Talma Rodrigues Ribeiro, nº. 147, Galpão 3A, Sala 17, Portal de Jacaraípe - CEP.: 29173-795., para o seguinte endereço: Rodovia BR 101/262, km 10,5, Calabouço Cidade de Viana no Estado do Espírito Santo, Cep: 29.135-000

CLÁUSULA SEGUNDA; fica alterado o endereço da sócia **CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS**, já qualificada, que era na Rua Nossa Senhora da Luz, nº 340, Aptº 1.101, CEP.: 82510-020, Bairro Cabral - Curitiba - Estado do Paraná passa a ser na rua Elvira Haupt Grotzner, nº.40 Apto. 61 CEP 80540-065, Bairro Ahú, na Cidade de Curitiba, Estado do Paraná.

CLÁUSULA TERCEIRA: Permanecem inalteradas as demais cláusulas do Contrato Social que não colidirem com o disposto na presente alteração.

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS	1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-9
R. Craveiro Lopes, 114 - Fátima - Curitiba - PR - CEP: 81210-000 - Fone: (41) 3244-1111 - Fax: (41) 3244-1111	
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 autenticado e presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé	
Cód. Autenticação: 54161708181506020327-13; Data: 17/08/2018 15:08:43	
Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24472-ZYXJ. Valor Total do Ato: R\$ 4,23	
Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br	

AMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
NIRE: 41207657886
SEGUNDA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL


E, por estarem assim ajustados, assinam o presente em 04 (quatro) vias de igual teor e forma, juntamente com as testemunhas que também o subscrevem.


Vitória -ES, 29 de Novembro 2013.

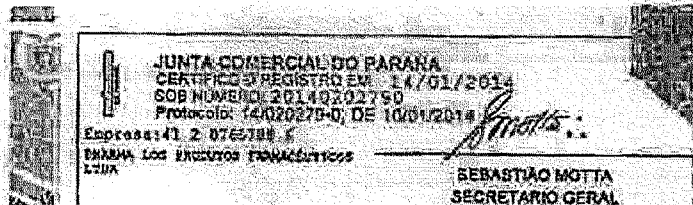

Cristiane Alice Barea Quadros


Alexandre Magno Barea

Testemunhas:


Aécio Deumi Guisáio
RG; 6.316.821-1-Pr


José Vilmar Paixoto
RG: 4.415.598-2-PR



PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
NIRE: 41207657886
TERCEIRA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS, brasileira, casada pelo regime de comunhão parcial de bens, empresária, residente e domiciliado na Rua Nossa Senhora da Luz, nº 340, Aptº 1.101, CEP.: 82510-020, Bairro Cabral - Curitiba - Estado do Paraná, portadora da carteira de identidade nº 4.621.453-6 SSP-PR, e inscrita no CPF/MF sob nº 849.491.399-91, e **ALEXANDRE MAGNO BAREA**, brasileiro, divorciado, empresário, residente e domiciliado na Rua Fernando de Noronha, nº 819, Bairro Boa Vista - CEP.: 82640-350, Curitiba - Estado do Paraná, portador da carteira de identidade nº 5.131.347-0 SSP-PR, e inscrito no CPF/MF sob o nº 802.389.809-44, na condição de únicos sócios, da Sociedade Empresarial Ltda, denominada **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**, pessoa jurídica de direito privado, com filial na Rua Marialva, nº 441, CEP.: 83324-180, Vila Emiliano Pernetá, Município de Pinhais - Estado do Paraná, com seu Contrato Social primitivo arquivado na Junta Comercial do Estado Sob. nº. 32201554671 em 23/03/2011, resolvem, de comum acordo, modificar o Contrato Social e alterar a cláusula da sociedade conforme segue:

CLÁUSULA PRIMEIRA: Re-ratificação: onde constava o seguinte endereço: Rodovia BR 101/262, km 10,5, Calabouço Cidade de Viana no Estado do Espírito Santo, Cep: 29.135-000, fica re-ratificado para: Rodovia Br 262 S/N - Km 10,5 Bloco 32, Canaã - Cidade de Viana no Estado do Espírito Santo, Cep: 29.135-000.

CLÁUSULA SEGUNDA: Permanecem inalteradas as demais cláusulas do Contrato Social que não colidirem com o disposto na presente alteração.

(Handwritten signatures and initials)

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.370-0
Avenida Espírito Santo, 115 - Bairro De São José - CEP: 81220-000 - Curitiba - PR - (41) 344-2444 - (41) 344-2444
Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.933/1994 e Art. 6º inc. XII da Lei Estadual 8.721/2008 autentico e presente imagem digitalizada, reprodução fiel do documento apresentado e conferido neste ato. O referido é verdade. Dou fé.
Cód. Autenticação: 54161708181506020327-15; Data: 17/08/2018 15:08:43
Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24470-40Q3;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>
Bel. Valtor de Miranda Cavalcanti Titular

(Handwritten signatures and initials)

FARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
NIRE: 41207657886
TERCEIRA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

E, por estarem assim ajustados, assinam o presente em 04 (quatro) vias de igual teor e forma, juntamente com as testemunhas que também o subscrevem.

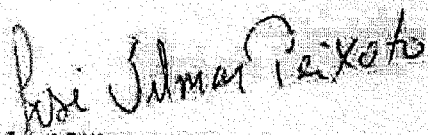
Vitória -ES, 17 de Fevereiro 2014.

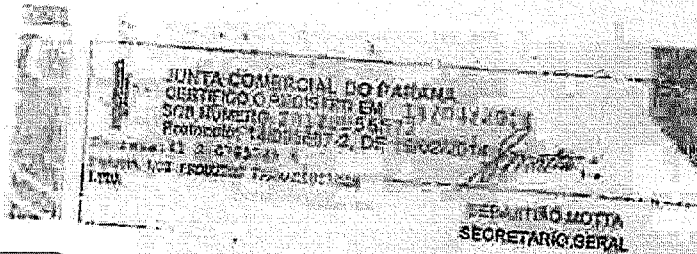

Cristiane Alice Barea Quadros


Alexandre Magno Barea

Testemunhas:


Alécio Dedini Gusso
RG: 6.316.821-1-Pr


José Vilmar Peixoto
RG: 4.415.598-2-PR



CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0
Av. Francisco de Sá, 110 - Vila do Estado - Joinville - SC 89200-000 - Fone: (51) 3344-1111 - Fax: (51) 3344-1111

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: 54161708181506020327-16; Data: 17/08/2018 15:08:43

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24469-BIL7;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valter de Miranda Cavalcanti
Titular
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

011179
cg

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
NIRE: 41207657886
QUARTA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS, brasileira, casada pelo regime de comunhão parcial de bens, empresária, residente e domiciliado na Rua Elvira Haupt Grotzner, nº 40, Aptº 61, CEP.: 80540-065, Bairro Ahú - Curitiba - Estado do Paraná, portadora da carteira de identidade nº 4.621.453-6 SSP-PR, e inscrita no CPF/MF sob nº 849.491.399-91, e **ALEXANDRE MAGNO BAREA**, brasileiro, divorciado, empresário, residente e domiciliado na Rua Fernando de Noronha, nº 819, Bairro Boa Vista - CEP.: 82640-350, Curitiba - Estado do Paraná, portador da carteira de identidade nº 5.131.347-0 SSP-PR, e inscrito no CPF/MF sob o nº 802.389.809-44, na condição de únicos sócios, da Sociedade Empresarial Ltda, denominada **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA**, pessoa jurídica de direito privado, com sede na Rua Marialva, nº 441, CEP.: 83324-180, Vila Emiliano Fernet, Município de Pinhais - Estado do Paraná, com seu Contrato Social primitivo arquivado na Junta Comercial do Estado Sob. nº. 32201554671 em 23/03/2011, e última alteração arquivado sob nº.20140056572 de 14/03/2014, por este instrumento resolvem, de comum acordo, modificar o Contrato Social e alterar a cláusula da sociedade conforme segue:

CLÁUSULA PRIMEIRA: Fica criada, neste ato a filial da Sociedade Empresaria Ltda sob a denominação social de **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA**, situada na cidade de Joinville, Estado de Santa Catarina, na Rua Adriano Schondermark nº.23-A, no Bairro Costa e Silva Cep: 89.217-400.

CLÁUSULA SEGUNDA: Fica criada, neste ato a filial da Sociedade Empresaria Ltda sob a denominação social de **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA**, situada na cidade de Porto Alegre, Estado do Rio Grande do Sul, na Rua Sergio Jungblut Dieterich nº.710, depósito 17 no Bairro São João Cep: 91.060-410.

CLÁUSULA TERCEIRA: Permanecem inalteradas as demais cláusulas do Contrato Social que não colidirem com o disposto na presente alteração.



CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.370-0
R. Pinheiro Gonçalves, 114 - Faria das Neves - CEP 80030-000 - Curitiba - PR - Fone: (41) 333-3333 - Fax: (41) 333-3333

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 41 e 52 da Lei Federal 8.539/1994 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: 54161708181506020327-17; Data: 17/08/2018 15:08:43

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24468-MV2;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valber de Miranda Cavalcanti
Titular

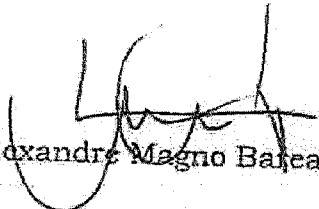
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
NIRE: 41207657886
QUARTA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL


E, por estarem assim ajustados, assinam o presente em 05 (cinco) vias de igual teor e forma, juntamente com as testemunhas que também o subscrevem.

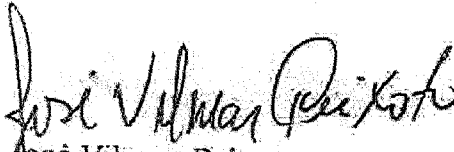
Vitória -ES, 03 de Outubro 2014.

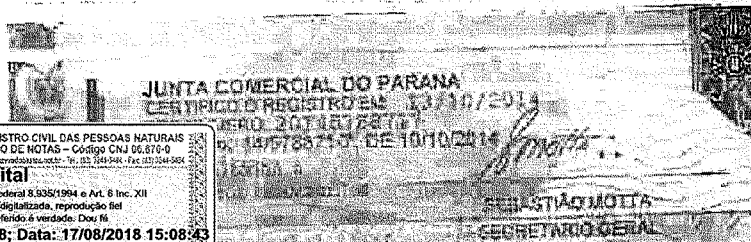

Cristiane Alice Barea Quadros


Alexandre Magno Barea

Testemunhas:


Alécio Bedini Gussão
RG: 6.316.821-1-Pr


José Vilmar Peixoto
RG: 4.415.598-2-PR



CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.876-9
Av. Presidente Dutra, 115 - Esplanada - Vitória - ES - CEP 51.020-000 - Fone: (51) 3241.944 - Fax: (51) 3241.944

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: 54161708181506020327-18; Data: 17/08/2018 15:08:43

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24467-NZ38;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valber de Miranda Cavalcanti Titular
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

CNPJ: 13.485.130/0001-03

NIRE: 41207657886

QUINTA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

011180

cg

CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS, brasileira, casada pelo regime de comunhão parcial de bens, empresária, residente e domiciliado na Rua Elvira Haupt Grotzner, nº 40, Aptº 61, CEP.: 80540-065, Bairro Ahú - Curitiba - Estado do Paraná, portadora da carteira de identidade nº 4.621.453-6 SSP-PR, e inscrita no CPF/MF sob nº 849.491.399-91, e **ALEXANDRE MAGNO BAREA**, brasileiro, divorciado, empresário, residente e domiciliado na Rua Fernando de Noronha, nº 819, Bairro Boa Vista - CEP.: 82640-350, Curitiba - Estado do Paraná, portador da carteira de identidade nº 5.131.347-0 SSP-PR, e inscrito no CPF/MF sob o nº 802.389.809-44, na condição de únicos sócios, da Sociedade Empresarial Ltda, denominada **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA**, pessoa jurídica de direito privado, com sede na Rua Marialva, nº 441, CEP.: 83324-180, Vila Emiliano Pernetá, Município de Pinhais - Estado do Paraná, com seu Contrato Social primitivo arquivado na Junta Comercial do Estado Sob. nº. 32201554671 em 23/03/2011, e última alteração arquivado sob. nº.20140056572 de 14/03/2014, por este instrumento resolvem, de comum acordo, modificar o Contrato Social e alterar a clausula da sociedade conforme segue:

CLÁUSULA PRIMEIRA: Fica Transferido, neste ato o endereço da Sociedade Empresária Ltda sob a denominação social de **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA**, situada na cidade de Pinhais Estado do Paraná, na Rua Marialva nº.441B, no Bairro Emiliano Pernetá Cep: 83.324-197, que passa a ser: Avenida Maringá nº.3592 Bairro Atuba Cep: 83.326-010 - Pinhais - Pr.

CLÁUSULA SEGUNDA: A Sócia : **CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS**, já Qualificada, cede e transfere o total de 98.000 (Noventa e Oito Mil Quotas), equivalente a R\$ 98.000,00 (Noventa e Oito Mil Reais), para o Sócio: **ALEXANDRE MAGNO BAREA**, também já qualificado.

CLÁUSULA TERCEIRA: Fica mantido no cargo de Administrador da sociedade **ALEXANDRE MAGNO BAREA**, brasileiro, divorciado, empresário, residente e domiciliado na Rua Fernando de Noronha, nº 819, Bairro Boa Vista - CEP.: 82640-350, Curitiba - Estado do Paraná, portador da carteira de identidade nº 5.131.347-0 SSP-PR, e inscrito no CPF/MF sob o nº 802.389.809-44. que declara, neste ato e sob as penas da lei, não estar impedido de exercer a administração da sociedade, por lei adenação criminal ou por se encontrarem sob os

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 116 - São José Estúdios - São Paulo/SP - CEP 04530-000 - www.azevedobastos.com.br - Tel. 011 2545-9444 - Fax: 011 2544-2492

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: 54161708181506020327-19; Data: 17/08/2018 15:08:43

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHJ24466-97T0;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valder de Miranda Cavalcanti
Tutor Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

Handwritten signatures and initials, including a large signature on the left and several initials on the right.

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

CNPJ: 13.485.130/0001-03

NIRE: 41207657886

QUINTA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

efeitos dela, a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, ou por crime falimentar, de prevaricação, peita ou suborno, concussão, ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, fé pública ou a propriedade.

CLÁUSULA QUARTA: O capital Social é de R\$ 200.000,00 (Duzentos Mil reais), dividido em 200.000 (Duzentas Mil), quotas totalmente subscritas e integralizadas, e assim distribuído entre os sócios:

Sócios	Nº. Quotas	Valor R\$	%
ALEXANDRE MAGNO BAREA	198.000	198.000,00	99
CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS	2.000	2.000,00	1
Total	200.000	200.000,00	100

CLÁUSULA QUINTA: A responsabilidade de cada sócio é limitada ao valor de suas quotas, respondendo todos, solidariamente, pela integralização do capital social nos termos de artigo 1.052 da lei n. 10406, de 10.01.2002, não respondendo os sócios subsidiariamente pelas obrigações sociais.

CLÁUSULA SEXTA: Permanecem inalteradas as demais cláusulas do Contrato Social que não colidirem com o disposto na presente alteração.

E, por estarem assim ajustados, assinam o presente em 03 (três) vias de igual teor e forma, juntamente com as testemunhas que também o subscrevem.

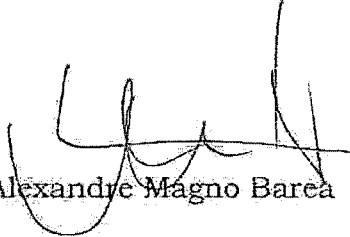


PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ: 13.485.130/0001-03
NIRE: 41207657886
QUINTA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

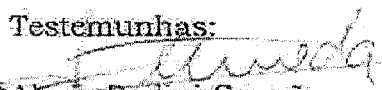
011181
9

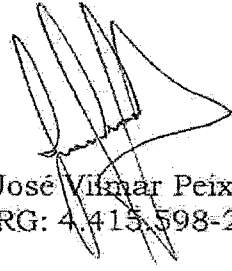
Pinhais, 01 de Junho 2015.

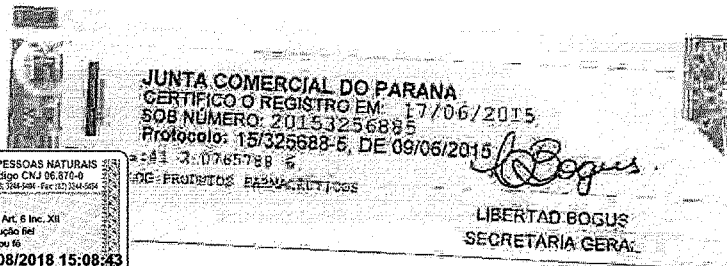

Cristiane Alice Barea Quadros


Alexandre Magno Barea

Testemunhas:


Alecio Dedini Gussão
RG: 6.316.821-1-Pr


José Vilmar Peixoto
RG: 4.415.598-2-PR







1

2

11110

11110

011182
9

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888

PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE
JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital* ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes³.

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB Nº 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **20/08/2018 14:35:45 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 1056378

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **17/08/2019 15:08:44 (hora local)**.

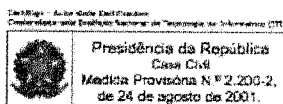
¹**Código de Autenticação Digital:** 54161708181506020327-1 a 54161708181506020327-21

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b3b39ca1d4b8f4c124aaf8b62a70f9a58fec9fe44df45a0549a79cc565e64c0d17f9c04f99dbfbc738ae9079740a31466a136c1f22894eb02fbdcf9737e48c3



Presidência da República
Casa Civil
Medida Provisória Nº 2.200-2,
de 24 de agosto de 2001.



1/1
Handwritten signatures and initials.

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.
CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03
NIRE Nº 41207657886
SEXTA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

Pelo presente instrumento particular, as partes a seguir qualificadas

ALEXANDRE MAGNO BAREA, brasileiro, divorciado, empresário, portador da Cédula de Identidade RG sob o nº 5.131.347-0/SSP-PR, inscrito no CPF/MF sob o nº 802.389.809-44, residente e domiciliado em Curitiba, Paraná, na Rua Fernando de Noronha, nº 819, Boa Vista, CEP 82640-350; e

CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS, brasileira, casada pelo regime de comunhão parcial de bens, nascida em 29/05/1970, empresária, portadora da Cédula de Identidade RG sob o nº 4.621.453-6 SSP/PR, inscrita no CPF/MF sob o nº 849.491.399-91, residente e domiciliado na Cidade de Pinhais, Paraná, na Rua Tambaquis, 809, Alphaville, CEP 83.327-109;

Únicos sócios da sociedade empresarial limitada que gira sob a denominação social de PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA., pessoa jurídica de direito privado, com sede e foro em Pinhais, Paraná, na Avenida Maringá, nº 3.592, Atuba, CEP 83326-010, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 13.485.130/0001-03, com Contrato Social arquivado na Junta Comercial do Estado do Paraná sob o NIRE nº 41207657886, por despacho em sessão de 12.07.2013, e última alteração contratual arquivada sob o nº 20153256885, em sessão de 17.06.2015;

RESOLVEM de comum acordo modificar o Contrato Social primitivo e alterações subsequentes, pelas cláusulas que seguem:

CLÁUSULA PRIMEIRA: A sócia CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS, que possui 2.000 (duas mil) quotas do capital social, no valor nominal de R\$ 2.000,00 (dois mil reais), retira-se da Sociedade, cedendo e transferindo por compra e venda a totalidade das quotas que possui, com todos os direitos, vantagens e obrigações a elas inerentes, ao sócio ALEXANDRE MAGNO BAREA, pelo preço certo e ajustado de R\$ 2.000,00 (dois mil reais), pagos neste ato pelo cessionário à cedente, em moeda corrente e legal do País.

PARÁGRAFO PRIMEIRO: A cedente e o cessionário dão e recebem reciprocamente quitação plena, geral, irrevogável e irretratável pela cessão de quotas ora efetivada, para nada mais reclamar um do outro ou da Sociedade.



CERTIFICO O REGISTRO EM 30/01/2018 09:51 SOB Nº 20178270792.
PROTOCOLO: 178270792 DE 09/01/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11800311413. NIRE: 41207657886.
PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 30/01/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

A validade deste documento, se impresso, fica sujeito à comprovação de sua autenticidade nos respectivos portais.
Informando seus respectivos códigos de verificação

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.
 CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03
 NIRE Nº 41207657886
 SEXTA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

PARÁGRAFO SEGUNDO: A sócia retirante CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS declara-se paga e satisfeita de todos os seus haveres, incluindo lucros, *pro-labore* e créditos de qualquer natureza decorrentes de sua participação na Sociedade, reconhecendo que nada tem a reclamar a estes ou a quaisquer outros títulos, seja do sócio remanescente, seja da própria Sociedade.

CLÁUSULA SEGUNDA: Em decorrência da deliberação precedente, o capital social no valor de R\$ 200.000,00 (duzentos mil reais), dividido em 200.000 (duzentas mil) quotas no valor nominal unitário de R\$ 1,00 (hum real), totalmente subscrito e integralizado, fica distribuído conforme quadro a seguir:

SÓCIO	Nº QUOTAS	VALOR – R\$	%
ALEXANDRE MAGNO BAREA	200.000	200.000,00	100
TOTAL	200.000	200.000,00	100

PARÁGRAFO ÚNICO: A pluralidade de sócios será reconstituída pelo sócio remanescente no prazo de 180 (cento e oitenta) dias a contar da data de assinatura do presente instrumento, consoante previsão do inciso IV do artigo 1.033, do Código Civil, o qual poderá, alternativamente e mediante instrumento próprio, deliberar pela transformação da sociedade em empresa individual de responsabilidade limitada.

CLÁUSULA TERCEIRA: A administração da Sociedade passa a ser exercida por 1 (um) Administrador, sócio ou não, nomeado no contrato ou alteração contratual ou em ato separado como ata de reunião ou assembleia de sócios, e neste caso a investidura se dará mediante assinatura de termo de posse.

PARÁGRAFO PRIMEIRO: O Administrador perceberá a título de remuneração *pro labore* quantia mensal fixada pelos sócios, a qual será levada à conta de despesas gerais. Por deliberação da Administração, os sócios não administradores poderão prestar serviços à Sociedade, percebendo remuneração.

PARÁGRAFO SEGUNDO: É vedado ao Administrador delegar o exercício das suas funções, ex-



CERTIFICO O REGISTRO EM 30/01/2018 09:51 SOB Nº 20178270792.
 PROTOCOLO: 178270792 DE 09/01/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
 11800311413. NIRE: 41207657886.
 PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Libertad Bogus
 SECRETÁRIA-GERAL
 CURITIBA, 30/01/2018
 www.empresafacil.pr.gov.br

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.
CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03
NIRE Nº 41207657886
SEXTA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

ceto quanto à regular constituição de procuradores da Sociedade.

PARÁGRAFO TERCEIRO: O Administrador é dispensado da prestação de caução para o exercício de suas funções.

CLÁUSULA QUARTA: O Administrador terá amplos poderes de administração e gestão dos negócios sociais para a consecução de todas as operações que se relacionarem com o objeto social da Sociedade, competindo-lhe privativa e individualmente o uso do nome empresarial e a representação ativa e passiva, judicial e extrajudicial da Sociedade, sendo-lhe, no entanto, vedado o seu emprego sob qualquer pretexto ou modalidade em operações ou negócios estranhos ao objeto social, especialmente a prestação de avais, endossos, fianças ou cauções de favor.

PARÁGRAFO PRIMEIRO: Para a aquisição, alienação ou oneração a qualquer título de direitos em geral e de bens do ativo permanente da Sociedade; contratação de empréstimos ou concessão de mútuos de qualquer valor em favor de sócios, administradores, empregados ou terceiros; e prestação de fianças, avais e quaisquer tipos de garantias em favor de terceiros, a Sociedade será representada pela assinatura individual do Administrador.

PARÁGRAFO SEGUNDO: A Sociedade representada individualmente pelo Administrador poderá constituir procuradores com poderes *ad negotia*, cujo mandato não poderá ter prazo superior a 1 (um) ano, especificados nos instrumentos respectivos todos os poderes a serem exercidos. As procurações com poderes *ad iudicia* poderão ser outorgadas com prazo de vigência indeterminado.

CLÁUSULA QUINTA: É investido e empossado no cargo de Administrador o sócio ALEXANDRE MAGNO BAREA, já qualificado no presente instrumento, o qual declara neste ato, sob as da lei, não estar impedido, por lei especial, de exercer a administração da Sociedade, nem estar condenado ou sob efeitos de condenação a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, ou por crime falimentar, de prevaricação, peita, suborno, concussão, peculato, ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra as normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, a fé pública ou a propriedade.



CERTIFICO O REGISTRO EM 30/01/2018 09:51 SOB Nº 20178270792.
PROTOCOLO: 178270792 DE 09/01/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11800311413. NIRE: 41207657886.
PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 30/01/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

A validade deste documento, se impresso, fica sujeito à comprovação de sua autenticidade nos respectivos portais.
Informando seus respectivos códigos de verificação.

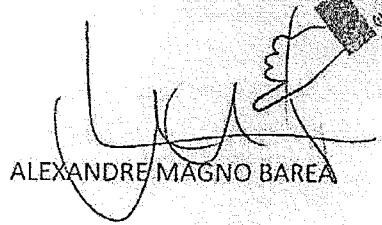
PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.
CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03
NIRE Nº 41207657886
SEXTA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL

CLÁUSULA SEXTA: Permanecem em pleno vigor as demais disposições contratuais, no que não colidirem com a presente alteração.

E por estarem assim justos e acordados, os sócios firmam o presente instrumento em uma (1) única via, na presença de duas (2) testemunhas, obrigando-se ao seu fiel cumprimento, por si, seus herdeiros e sucessores.

Pinhais, 01 de agosto de 2016.

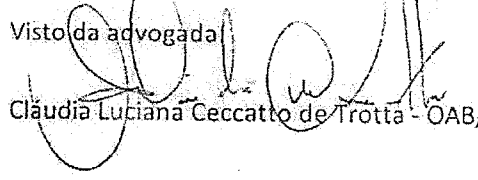

CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS


ALEXANDRE MAGNO BAREA

Testemunhas:

1. Nome: *Celso de Lima Guimarães*
CI/RG: *6.376.821-1*

2. Nome: *José Wilson Pinheiro*
CI/RG: *4415598-2 PR.*

Visto da advogada

Cláudia Luciana Ceccatto de Trotta - OAB/PR nº 22.528



CERTIFICO O REGISTRO EM 30/01/2018 09:51 SOB Nº 20178270792.
PROTOCOLO: 178270792 DE 09/01/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11800311413. NIRE: 41207657886.
PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 30/01/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

A validade deste documento, se impresso, fica sujeito à comprovação de sua autenticidade nos respectivos portais. Informando seus respectivos códigos de verificação

011185
CG

OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL E 13ª TABELIONATO
RUA CARLOS DE CARVALHO, 371 - JARDIM - CURITIBA - PARANÁ - CEP 81250-900 - FONE (41) 3088-2765

Selo Nº Vne3L.Yhw3f.nUXNr-k.Poam.03LcL

Valide esse selo em <http://funarcc.com.br>

Reconheço por VERDADEIRA as assinaturas de ALEXANDRE MAGNO BARZA e CRISTIANE ALICE BARZA QUADROS. Dou fé.
Curitiba, 15 de janeiro de 2018. A 16.º/1811.

(Handwritten signatures)
em Teste da Verdade
Pricils. Baza, de Oliveira e escrivente



CERTIFICO O REGISTRO EM 30/01/2018 09:51 SOB Nº 20178270792.
PROTOCOLO: 178270792 DE 09/01/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11800311413. NIRE: 41207657886.
PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 30/01/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

A validade deste documento, se impresso, fica sujeito à comprovação de sua autenticidade nos respectivos portais.
Informando seus respectivos códigos de verificação

(Handwritten signatures and initials)

1111

1111

1111

1111

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ/MF: 13.485.130/0001-03
NIRE 41207657886
SÉTIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL E
TRANSFORMAÇÃO DE SOCIEDADE LIMITADA EM EMPRESA
INDIVIDUAL DE RESPONSABILIDADE LTDA.

Pelo presente instrumento particular,

O signatário do presente instrumento, **ALEXANDRE MAGNO BAREA**, brasileiro, divorciado, empresário, residente e domiciliado na Rua Fernando de Noronha, nº 819, Bairro Boa Vista - CEP.: 82640-350, Curitiba – Estado do Paraná, nascido aos 22 (Vinte e dias do mês de Setembro de 1972 (mil novecentos e setenta e dois).:

Único sócio da sociedade empresarial que gira sob a denominação social de **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.**, pessoa jurídica.

De direito privado, com sede e foro em pinhais, Paraná, na avenida Maringá, nº. 3.592, Atuba, CEP 83326-010, inscrita no CNPJ/MF sob nº. 13.485.130/0001-03, com Contrato Social arquivado na Junta Comercial do Estado do Paraná sob. Nº 41207657886, por despacho em sessão de 12.07.2013, e última alteração contratual sob. Nº. 20178270792, em sessão de 30/01/2018;

RESOLVE modificar o contrato social primitivo e alterações subsequentes, pelas cláusulas que seguem:

CLÁUSULA PRIMEIRA: Em virtude da concentração das quotas sociais sob a titularidade exclusiva do sócio **ALEXANDRE MAGNO BAREA**, nos termos do Art. 980-A, parágrafo terceiro, do código Civil (conforme redação dada pela lei 12.441, de 11.07.2011), fica deliberada a **Transformação** do tipo societária empresarial limitada em empresa individual de responsabilidade limitada (EIRELI), sem qualquer solução de continuidade e com sub-rogação de todos os direitos e obrigações da sociedade transformada.

Parágrafo Único: O titular **ALEXANDRE MAGNO BAREA** declara que não participa de nenhuma outra empresa de modalidade EIRELI.



CERTIFICO O REGISTRO EM 16/08/2018 15:57 SOB Nº 41600750977.
 PROTOCOLO: 180947680 DE 21/02/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
 11803382281. NIRE: 41600750977.
 PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

Libertad Bogus
 SECRETÁRIA-GERAL
 CURITIBA, 16/08/2018
 www.empresafacil.pr.gov.br

Handwritten signatures and initials, including a large 'A' and 'D' on the right side of the page, and several scribbles at the bottom right corner.

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ/MF: 13.485.130/0001-03
NIRE 41207657886
SÉTIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL E
TRANSFORMAÇÃO DE SOCIEDADE LIMITADA EM EMPRESA
INDIVIDUAL DE RESPONSABILIDADE LTDA.

CLÁUSULA SEGUNDA: Na condição de empresa individual de responsabilidade limitada, a empresa passa a adotar a denominação social de PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI, mantendo a sede e foro em Pinhais, Paraná, na Avenida Maringá, nº 3.592, Atua CEP 83326-010, e as filiais da sociedade transformadas nas localidades abaixo, podendo abrir outras filiais, agências ou escritórios em qualquer parte do território nacional, a critério e por deliberação da Administração:

1. Filial na Cidade de Viana, Estado do Espírito Santo, na Rodovia BR 262, S/N - km 10,5, Bloco 32, Canaã, CEP 29135-000, CNPJ/MF Nº. 13.485.130/0002-94;
2. Filial na Cidade de Porto Alegre, Estado do Rio Grande do Sul, na Rua Sérgio Jungblut Dieterich, nº 710 - depósito 17, Bairro São João, CEP 91.060-410, CNPJ/MF Nº 13.485.130/0003-75.
3. Filial na Cidade de Joinville no Estado de Santa Catarina, na Rua Adriano Schondermark nº.23ª, no Bairro Costa e Silva Cep. 89.217-400, a mesma entrará em operação em 01/07/2018.
- 4 Fica transferida através deste ato a filial na Cidade de Porto Alegre, Estado do Rio Grande do Sul, na Rua Sérgio Jungblut Dieterich, nº 710 - depósito 17, Bairro São João, CEP 91.060-410, CNPJ/MF Nº 13.485.130/0003-75, para o seguinte endereço : Av. Borges de Medeiros , 1717 Pavilhão 8, bloco B, Bairro Colonial, na Cidade de Sapucaia do Sul - RS CEP: 93212-110

[Handwritten initials and marks]

CLÁUSULA TERCEIRA: O prazo de duração da empresa é indeterminado.



CERTIFICO O REGISTRO EM 16/08/2018 15:57 SOB Nº 41600750977.
 PROTOCOLO: 180947680 DE 21/02/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
 11803382281. NIRE: 41600750977.
 PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

Libertad Bogus
 SECRETÁRIA-GERAL
 CURITIBA, 16/08/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ/MF: 13.485.130/0001-03
NIRE 41207657886

SÉTIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL E
TRANSFORMAÇÃO DE SOCIEDADE LIMITADA EM EMPRESA
INDIVIDUAL DE RESPONSABILIDADE LTDA.

CLÁUSULA QUARTA: A empresa tem por objeto social o comércio atacadista de produtos farmacêuticos, médicos hospitalares e odontológicos, medicamentos controlados, cosméticos e perfumarias, e a importação e exportação de medicamentos, perfumarias, complementos e suplementos alimentícios, produtos para saúde e do segmento farmacêutico.

CLÁUSULA QUINTA: Fica incluído no objeto social da empresa a atividade de Transporte Rodoviário de Cargas (Exceto Produtos Perigosos e Mudanças), Intermunicipal, Interestadual e Internacional.

CLÁUSULA SEXTA: O capital social em moeda corrente legal do país é de R\$ 200.000,00 (Duzentos Mil Reais) dividido em 200.000 (Duzentas Mil) quotas no valor nominal unitário de R\$ 1,00 (hum real), totalmente subscrito e integralizado, de titularidade exclusiva de ALEXANDRE MAGNO BAREA, e passa a compor o capital da EIRELI.

CLÁUSULA SÉTIMA: A responsabilidade do titular é limitada ao capital social integralizado, não respondendo subsidiariamente pelas obrigações sociais.

CLÁUSULA OITAVA: As quotas sociais e todos os direitos a elas inerentes são declarados impenhoráveis e não sujeitos à execução por dívidas de qualquer natureza de seu titular.

CLÁUSULA NONA: As deliberações sociais tomadas pela titular da empresa serão lavradas em atas ou alterações contratuais a serem submetidas a registro na Junta Comercial sempre que tiverem por objeto alterar disposições do Contrato Social ou quando devam produzir efeitos perante terceiros.



CERTIFICO O REGISTRO EM 16/08/2018 15:57 SOB Nº 41600750977.
PROTOCOLO: 180947680 DE 21/02/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11803382281. NIRE: 41600750977.

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 16/08/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

Handwritten signatures and initials, including a circled 'S' and several scribbles.

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ/MF: 13.485.130/0001-03
NIRE 41207657886
SÉTIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL E
TRANSFORMAÇÃO DE SOCIEDADE LIMITADA EM EMPRESA
INDIVIDUAL DE RESPONSABILIDADE LTDA.

CLÁUSULA DÉCIMA: A empresa será administrada por 1 (um) Administrador, ao qual compete privativa e individualmente o uso do nome empresarial ativa e passiva, judicial e extrajudicial, em qualquer ato, perante pessoas físicas, jurídicas, autoridades, ofícios ou repartições públicas federais, estaduais, municipais ou autárquicas, competindo-lhe, ainda:

- a) Realizar todos os atos e celebrar contratos convênios que se relacionem com os fins sociais e que se enquadrem no objeto da empresa:
- b) Assinar, emitir e endossar cheques e duplicatas, letras de câmbio, notas promissórias, assinar propostas ou contratos de abertura de contas bancárias e movimentá-las, fazer retiradas mediante recibos, autorizar débitos, transferências e pagamentos por meio de cartas, fac-similes ou e-mails, solicitar saldos, extratos de conta e requisitar talões de cheques bancários para uso da empresa.
- c) Contrair empréstimos com empresas privadas, públicas, paraestatais, de economia mista ou órgãos governamentais, tais como bancos de desenvolvimento, de investimento, companhias de crédito, financiamento, bancos comerciais, especificamente, Banco de Brasil S/A e Caixa Econômica Federal;
- d) Participar de reuniões ou assembleia gerais ordinárias e extraordinárias de sócios de sociedades das quais a empresa venha a ser sócia quotista ou acionista. Esta competência vale também para os instrumentos de constituição ou alteração de contrato estatuto de qualquer sociedade;
- e) Constituir procuradores para que representem a empresa em juízo ou fora dele, conferindo-lhes os poderes necessários.

[Handwritten initials/signature]



CERTIFICO O REGISTRO EM 16/08/2018 15:57 SOB Nº 41600750977.
 PROTOCOLO: 180947680 DE 21/02/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
 11803382281. NIRE: 41600750977.
 PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

Libertad Bogus
 SECRETÁRIA-GERAL
 CURITIBA, 16/08/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ/MF: 13.485.130/0001-03
NIRE 41207657886
SÉTIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL E
TRANSFORMAÇÃO DE SOCIEDADE LIMITADA EM EMPRESA
INDIVIDUAL DE RESPONSABILIDADE LTDA.

Parágrafo Único: O cargo de administrador da empresa poderá ser exercida por pessoas naturais, residentes no país, nomeados por decisão do titular.

CLÁUSULA DECIMA PRIMEIRA: Fica expressamente vedado o uso da denominação social sob qualquer pretexto ou modalidade em operações ou negócios estranho ao objeto social, especialmente a prestação de avais, endossos ou cauções de favor.

CLÁUSULA DECIMA SEGUNDA: O administrador perceberá a título de remuneração pro-labore quantia mensal fixada pelo titular da empresa, à conta de despesas gerais.

CLÁUSULA DECIMA TERCEIRA: É investido e empossado no cargo de administrador da empresa, dispensado da prestação de caução, o titular ALEXANDRE MANO BAREA, JÁ QUALIFICADO, o qual declara neste ato, sob as penas da lei, não estar impedido, por lei especial, de exercer a administração da empresa, nem estar condenado ou sob efeitos de condenação a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, ou por crime falimentar, de prevaricação, peita, suborno, concussão, peculato, ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra as normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, a fé pública ou a propriedade.

CLÁUSULA DECIMA QUARTA: O falecimento ou incapacidade do titular da empresa não necessariamente a dissolverá, ficando os seus herdeiros subrogados nos direitos e obrigações do titular, podendo a seu critério, uma vez concluída a partilha, optar pela liquidação da empresa, ou pela continuidade pela assunção de um novo titular, ou aprovar sua transformação em outro tipo societário que contemple a pluralidade de sócios, dando continuidade às atividades sociais.



CERTIFICO O REGISTRO EM 16/08/2018 15:57 SOB Nº 41600750977.
PROTOCOLO: 180947680 DE 21/02/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11803382281. NIRE: 41600750977.

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 16/08/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

A validade deste documento, se impresso, fica sujeito à comprovação de sua autenticidade nos respectivos portais.
Informando seus respectivos códigos de verificação

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ/MF: 13.485.130/0001-03
NIRE 41207657886
SÉTIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL E
TRANSFORMAÇÃO DE SOCIEDADE LIMITADA EM EMPRESA
INDIVIDUAL DE RESPONSABILIDADE LTDA.

CLÁUSULA DÉCIMA QUINTA: O exercício social conciderá com o ano civil, devendo a 31 de dezembro de cada ano ser elaborados o inventário, o balanço patrimonial e o balanço de resultado econômico.

Parágrafo único: Em qualquer época do ano a empresa poderá levantar balanço intermediário, com ou sem distribuição de lucros.

CLÁUSULA DÉCIMA SEXTA: Ocasos omissos no Contrato de Constituição e no Código Civil no capítulo das empresas individuais de responsabilidade limitada serão regulados supletivamente pelas normas aplicáveis às sociedades limitada.

CLÁUSULA DÉCIMA SÉTIMA: Para todas as questões decorrentes do Contrato de Constituição, fica eleito o Foro Regional de Pinhais, da Comarca da Região Metropolitana de Curitiba, Paraná, com expressa renúncia de qualquer outro, por mais privilegiado que seja.

CLÁUSULA DÉCIMA OITAVA: Considerando as deliberações acima, fica aprovado o Contrato que regerá a empresa individual de responsabilidade limitada resultante da presente transformação, nos termos seguintes:

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI
CNPJ/MF Nº 13.485.130/0001-03

CONSOLIDAÇÃO DO ATO CONSTITUTIVO



CERTIFICO O REGISTRO EM 16/08/2018 15:57 SOB Nº 41600750977.
 PROTOCOLO: 180947680 DE 21/02/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
 11803382281. NIRE: 41600750977.

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

Libertad Bogus
 SECRETÁRIA-GERAL
 CURITIBA, 16/08/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

A validade deste documento, se impresso, fica sujeito à comprovação de sua autenticidade nos respectivos portais.
 Informando seus respectivos códigos de verificação

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ/MF: 13.485.130/0001-03
NIRE 41207657886
SÉTIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL E
TRANSFORMAÇÃO DE SOCIEDADE LIMITADA EM EMPRESA
INDIVIDUAL DE RESPONSABILIDADE LTDA.

ALEXANDRE MAGNO BAREA Cédula de identidade RG som n. 5.131.347-0/SSP-PR, inscrito no CPF/MF sob n.º. 802.389.809-44, residente e domiciliado em Curitiba, Paraná, na Rua Fernando de Noronha, n.º 819, Boa Vista, CEP 82640-350; titular de empresa individual de responsabilidade limitada que gira sob a denominação social de PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI, pessoa jurídica de direito privado, com sede e foro em Pinhais, Paraná, na Avenida Maringá, n.º. 3.592, Atuba, CEP 83326-010, inscrita no CNPJ/MF sob n.º. 13.485.130/0001-03, resolve aprovar o contrato que regerá a empresa, nos termos seguintes:

I.
DA DENOMINAÇÃO SOCIAL E SEDE

CLÁUSULA PRIMEIRA: A empresa é uma empresa individual de responsabilidade limitada que gira sob a denominação social de PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI. Com sede e foro em Pinhais, Paraná, na Avenida Maringá n. 3.592, Atuba, CEP 83326-010, e filiais nas localidades abaixo, podendo abrir outras filiais, agências ou escritórios em qualquer parte do território nacional, a critério e por deliberação da Administração.

1. Filial na Cidade de Viana, Estado do Espírito Santo, na Rodovia BR 262, S/N - km 10,5, Bloco 32, Canaã, CEP 29135-000, CNPJ/MF N.º. 13.485.130/0002-94;



CERTIFICO O REGISTRO EM 16/08/2018 15:57 SOB N.º 41600750977.
PROTOCOLO: 180947680 DE 21/02/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11803382281. NIRE: 41600750977.
PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 16/08/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ/MF: 13.485.130/0001-03
NIRE 41207657886
SÉTIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL E
TRANSFORMAÇÃO DE SOCIEDADE LIMITADA EM EMPRESA
INDIVIDUAL DE RESPONSABILIDADE LTDA.

2.Filial para o seguinte endereço : Av. Borges de Medeiros , 1717 Pavilhão 8, bloco B, Bairro Colonial, na Cidade de Sapucaia do Sul - RS CEP: 93212-110 CNPJ/MF Nº. 13.485.130/0003-75.

3.Filial na Cidade de Joinville no Estado de Santa Catarina, na Rua Adriano Schondermark nº.23ª, no Bairro Costa e Silva Cep. 89.217-400, a mesma entrará em operação em 01/08/2018.

II.
DO PRAZO DE DURAÇÃO DA EMPRESA

CLÁUSULA SEGUNDA: O prazo de duração da empresa e indeterminado.

III.
DO OBJETO SOCIAL

CLAUSULA TERCEIRA: A empresa tem por objeto social o comércio atacadista de produtos farmacêuticos, médicos hospitalares e odontológicos, medicamentos controlados, cosméticos e perfumaria, e a importa e exportação correlatos e Transporte Rodoviário de Cargas (Exceto Produtos Perigosos e Mudanças), Intermunicipal, Interestadual e Internacional.

IV.
DO CAPITAL SOCIAL

CLÁUSULA QUARTA: O capital social em moeda corrente legal do país é de R\$ 200.000,00 (Duzentos mil reais), dividido em 200.000 (duzentas mil) quotas no valor nominal unitário de R\$ 1,00 (um), totalmente subscritas e integralizadas, de titularidade exclusiva de ALEXANDRE MAGNO BAREA.

[Handwritten signature and initials]



CERTIFICO O REGISTRO EM 16/08/2018 15:57 SOB Nº 41600750977.
 PROTOCOLO: 180947680 DE 21/02/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
 11803382281. NIRE: 41600750977.
 PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI

Libertad Bogus
 SECRETÁRIA-GERAL
 CURITIBA, 16/08/2018
 www.empresafacil.pr.gov.br

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ/MF: 13.485.130/0001-03
NIRE 41207657886

**SÉTIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL E
TRANSFORMAÇÃO DE SOCIEDADE LIMITADA EM EMPRESA
INDIVIDUAL DE RESPONSABILIDADE LTDA.**

CLÁUSULA QUINTA: O titular ALEXANDRE MAGNO BAREA declara que não participa de nenhuma outra empresa da modalidade EIRELI.

CLÁUSULA SEXTA A responsabilidade do titular é limitada ao capital social integralizado, não respondendo este subsidiariamente pelas obrigações sociais.

CLÁUSULA SÉTIMA As quotas sociais e todos os direitos a elas incidentes são declaradas impenhoráveis e não sujeitas à execução por dívidas de qualquer natureza de seu titular.

V.

DA ADMINISTRAÇÃO DA EMPRESA

CLÁUSULA NONA: A empresa será administrada por 1 (um) Administrador, a qual compete privativa e individualmente o uso do nome empresarial e a representação ativa e passiva, judicial e extrajudicial, em qualquer ato, perante pessoas físicas, jurídicas, autoridades, órgãos ou repartições públicas federais, estaduais, municipais ou autarquias, competindo-lhe, ainda:

- a) Realizar todos os atos e celebrar contratos e convênios que se relacionem com fins sociais e que se enquadrem no objeto da empresa;
- b) Assinar, emitir e endossar cheques e duplicatas, letras de câmbio, notas promissórias, assinar propostas ou contratos de abertura de contas bancárias e movimentá-las, fazer retiradas mediante recibos, autorizar débitos, transferências e pagamentos por meio de cartas, fac-símiles ou e-mails, solicitar saldos, extratos de conta e requisitar talões de cheques bancários para uso da empresa.



CERTIFICO O REGISTRO EM 16/08/2018 15:57 SOB Nº 41600750977.
PROTOCOLO: 180947680 DE 21/02/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11803382281. NIRE: 41600750977.

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 16/08/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ/MF: 13.485.130/0001-03
NIRE 41207657886
SÉTIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL E
TRANSFORMAÇÃO DE SOCIEDADE LIMITADA EM EMPRESA
INDIVIDUAL DE RESPONSABILIDADE LTDA.

- c) Contrair empréstimos com empresas públicas, paraestatais, de economia ou órgão governamentais, tais como bancos comerciais, especificamente, banco do Brasil sã e caixa econômica federal;
- d) Participar de reuniões ou assembleias gerais ordinárias e extraordinárias de sócios de sociedades das quais a empresa venha a ser sócia quotista ou acionista. Esta competência vale também para instrumentos de constituição ou alteração de contrato ou estatuto de qualquer sociedade.
- e) Constituir procuradores para que representem a empresa em juízo ou fora dele, conferindo-lhes os poderes necessários.
- f)

PARÁGRAFO ÚNICO: O cargo de administrador da empresa poderá ser exercido por pessoas naturais, residentes no país, nomeados por decisão do titular.

CLÁUSULA DÉCIMA: Fica expressamente vedado o uso da denominação social sob qualquer pretexto ou modalidade em operações ou negócios estranhos ao objeto social, especialmente a prestação de avais, endossos, fianças ou cauções de favor:

CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA: O administrador perceberá a título de remuneração pro labore quantia mensal fixada pelo titular da empresa, a qual será levada à conta de despesas gerais.



CERTIFICO O REGISTRO EM 16/08/2018 15:57 SOB N° 41600750977.
 PROTOCOLO: 180947680 DE 21/02/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
 11803382281. NIRE: 41600750977.

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

Libertad Bogus
 SECRETÁRIA-GERAL
 CURITIBA, 16/08/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ/MF: 13.485.130/0001-03
NIRE 41207657886

**SÉTIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL E
TRANSFORMAÇÃO DE SOCIEDADE LIMITADA EM EMPRESA
INDIVIDUAL DE RESPONSABILIDADE LTDA.**

CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA: É investido e empossado no cargo de administrador da empresa, dispensado da prestação de caução, o titular ALEXANDRE MAGNO BAREA, já qualificado o qual declara neste ato, sob a penas da lei não estar impedido, por lei especial, de exercer a administração da empresa, nem estar condenado ou sob efeitos de condenação a pena que vede, ainda que temporariamente, o acesso a cargos públicos, ou por crime falimentar, de prevaricação, peita, suborno, concussão, peculato, ou contra a economia popular, contra o sistema financeiro nacional, contra as normas de defesa da concorrência, contra as relações de consumo, a fê publica ou a propriedade.

**VI.
DO FALECIMENTO OU INCAPACIDADE**

CLÁUSULA DÉCIMA TERCEIRA: O falecimento ou incapacidade do titular da empresa não necessariamente a dissolverá, ficando os seus herdeiros sub-rogados nos direitos nos direitos e obrigações do titular, podendo a seu critério, uma vez concluída a partilha, optar pela liquidação da empresa ou pela continuidade pela assunção de um novo titular, ou aprovar sua transformação em outro tipo societário que contemple a pluralidade de sócios, dando continuidade às atividades sociais.

**VII
DO EXERCICIO SOCIAL E DISTRIBUIÇÃO DE LUCROS**

CLÁUSULA DÉCIMA QUARTA: O exercicio social coincidirá com o ano civil, devendo a 31 de dezembro de cada ano elaborados o inventário, o balanço patrimonial e o balanço de resultado econômico.



CERTIFICO O REGISTRO EM 16/08/2018 15:57 SOB N° 41600750977.
PROTOCOLO: 180947680 DE 21/02/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11803382281. NIRE: 41600750977.
PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 16/08/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
CNPJ/MF: 13.485.130/0001-03
NIRE 41207657886
SÉTIMA ALTERAÇÃO DO CONTRATO SOCIAL E
TRANSFORMAÇÃO DE SOCIEDADE LIMITADA EM EMPRESA
INDIVIDUAL DE RESPONSABILIDADE LTDA.

PARÁGRAFO ÚNICO: Em qualquer época do ano a empresa poderá levantar balanço intermediário, com ou sem distribuição de lucros.

VIII.
DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

CLÁUSULA DÉCIMA QUINTA: Os casos omissos neste contrato e no Código Civil no capítulo das empresas individuais de responsabilidade limitada serão regulados supletivamente pelas normas aplicáveis às sociedades limitadas.


CLÁUSULA DÉCIMA SEXTA: Para todas as questões decorrentes deste contrato de constituição, fica eleito o Foro Regional de Pinhais, da Comarca da Região Metropolitana de Curitiba, paraná, com expressa renúncia de qualquer outro mais privilegiado que seja.

E por ter assim justo e acordado, o titular da empresa firma o presente instrumento em uma (1) única via, na presença de 2 (duas) testemunhas obrigando-se ao seu fiel cumprimento, por si, seus herdeiros e sucessores.

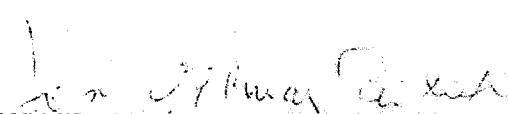
Pinhais -PR , 21 de Maio 2018


ALEXANDRE MAGNO BAREA

Testemunhas:


NOME: ALÉCIO DEDINI GUSSÃO
CI/RG 6316821-1 SSP/PR

CPF 027.268.519-73


NOME: JOSÉ VILMAR PEIXOTO
CI/RG 4415598-2 SSP/PR

CPF 539.530.119-9!



CERTIFICO O REGISTRO EM 16/08/2018 15:57 SOB Nº 41600750977.
PROTOCOLO: 180947680 DE 21/02/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11803382281. NIRE: 41600750977.
PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 16/08/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

A validade deste documento, se impresso, fica sujeito à comprovação de sua autenticidade nos respectivos portais.
Informando seus respectivos códigos de verificação

011192
cg



JUNTA COMERCIAL DO PARANÁ
TELEFONE-FAX (41) 3043-3000

Reconheço a(s) firma(s) de:
ALEXANDRE NASCIMENTO VARELA.....
por SEMELHANÇA.
Em Paraná, _____ de sete de 2018.
P. nº 15, 23 de Maio de 2018

[Handwritten Signature]
CRISTIANE DE FÁTIMA CORRELLA FERREIRA
CREVENTE JURAMENTADA - Us: DICOM
PLANIPEN - SELLO DIGITAL
CMAA, IMAVO, UG257 - tabLJ, ALVAB
consulte o selo digital em
https://tunarpem.com.br



CERTIFICO O REGISTRO EM 16/08/2018 15:57 SOB Nº 41600750977.
PROTOCOLO: 180947680 DE 21/02/2018. CÓDIGO DE VERIFICAÇÃO:
11803382281. NIRE: 41600750977.
PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

Libertad Bogus
SECRETÁRIA-GERAL
CURITIBA, 16/08/2018
www.empresafacil.pr.gov.br

A validade deste documento, se impresso, fica sujeito à comprovação de sua autenticidade nos respectivos portais.
Informando seus respectivos códigos de verificação

[Handwritten initials and signatures]

011193
cg

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
 MINISTÉRIO DAS PESSOAS NATURAIS
 DEPARTAMENTO NACIONAL DE REGISTROS
 CARTÓRIO NACIONAL DE HABILITAÇÃO

Nome: **ALEXANDRE MAGNO BAREA**

DOC. IDENTIDADE / ORIG. EMISSOR / UF: 5131347-0 SESP PR

CPF: 802.389.809-44 DATA NASCIMENTO: 22/09/1972

FILIAÇÃO: ANTONIO BAREA
 ALICE RUBIK BAREA

PERMISSÃO: ACC CAT. HABIL. A3

Nº REGISTRO: 01862358184 VALIDADE: 09/08/2017 1ª HABILITAÇÃO: 09/10/1990

Observações:

Assinatura do Portador: *[Assinatura]*

Local: CURITIBA, PR DATA EMISSÃO: 10/08/2012

Assinatura do Cartório: *[Assinatura]* 81819356036
 PR904533469

VALIDA EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL 648143129

PROBIBO PLASTIFICAR 648143129

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
 E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0

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: 54161312171620340423-1; Data: 13/12/2017 16:29:09

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGD09402-R34Y;
 Valor Total do Ato: R\$ 4,12

Bel. Váber de Miranda Cavalcanti Titular
 Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

[Handwritten signatures and initials]

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888

011194

09

PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE JOÃO PESSOA

Av. Eptácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Váber Azevedo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital*¹ ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes².

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB N° 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-X1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em 15/12/2017 08:34:57 (hora local) através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevedo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevedo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 868633

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até 14/12/2018 08:19:16 (hora local).

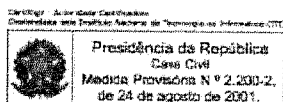
¹**Código de Autenticação Digital:** 54161312171620340423-1

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ N° 003/2014.

referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b5dcbc591e6da046e9b9f6aa258e6ad4e3a1801140fd9c99e33e1207420d6b1e7f9c04f99dbfbc738ae9079740a3143d80168ac0cc7f4df996c8bf201023ed



Handwritten signatures and initials.

011195
CG

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

VALIDA EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL 835421914

NOME: CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS

DOC. IDENTIDADE / ORG. EMISSOR / UF: 4621453-6 SESP PR

CPF: 849.491.399-91 DATA NASCIMENTO: 29/05/1970

FILIAÇÃO: ANTONIO BAREA ALICE RUBIK BAREA

PERMISSÃO: [] ACI: [] CAT. HAB: B

Nº REGISTRO: 00446739499 VALEZADA: 23/12/2018 Vº HABILITAÇÃO: 16/12/1988

OBSERVAÇÕES:

ASSINATURA DO PORTADOR: *[Assinatura]*

LOCAL: CURITIBA, PR DATA EMISSÃO: 06/01/2014

ASSINATURA DO EMISSOR: *[Assinatura]* 98166046069 PR906827441

DETRAN - PREPARADA

PROIBIDO PLASTIFICAR 835421914

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.876-9
Av. Presidente Epitácio Pessoa, 1161 - Bairro Vila Estoril - João Pessoa/PB - CEP 51040-000 - www.cartorioaz.com.br - Tel.: 33.2144-5464 - Fax: 33.2144-5464

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.

Cód. Autenticação: 54161312171620340363-1; Data: 13/12/2017 16:29:05

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGD09401-YRZM;
Valor Total do Ato: R\$ 4,12

Bel. Váber de Miranda Cavalcanti Titular Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

[Assinaturas manuais]

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888

011196
cg

PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital* ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes².

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB N° 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-X1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em 15/12/2017 08:36:22 (hora local) através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 868634

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até 14/12/2018 08:19:16 (hora local).

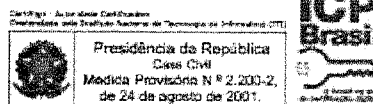
¹**Código de Autenticação Digital:** 54161312171620340363-1

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ N° 003/2014.

referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

00005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b5dcbc591e6da046e9b9f6aa258e6ad4ea6ee909d27ef932872d47237b0d4a3ed7f9c04f99dbfbc738ae9079740a314b5a78d0cfd1c558a5fe758454226a449



Handwritten signatures and initials.

011197
cg



MINISTÉRIO DAS CIDADES
CONSELHO NACIONAL DE TRÂNSITO
SAUS Quadra 01 Bloco H Edifício Telemundi II, Ministério das Cidades - Bairro Asa Sul, Brasília/DF, CEP 70070-010
Telefone: 21081812 e Fax: - http://www.cidades.gov.br

Ofício Circular nº 2/2017/CONTRAN

Brasília, 29 de junho de 2017.

Aos Senhores

Dirigentes dos órgãos e entidades da Administração Pública Federal, Estadual e Municipal

Assunto: Utilização da CNH como documento de identificação civil após a sua validade.

Senhor(a) Dirigente,

Encaminhamos o presente para informar aos órgãos e entidades da Administração Pública Federal, Estadual e Municipal, que o Conselho Nacional de Trânsito - CONTRAN, em sua 158ª Reunião Ordinária, realizada no dia 21 de junho de 2017, no uso da atribuição que lhe confere o art. 12, inciso VII, do Código de Trânsito Brasileiro - CTB, entendeu que a **Carteira Nacional de Habilitação - CNH pode ser utilizada como documento de identificação em todo o território nacional ainda que em momento posterior à data de validade consignada no referido documento, uma vez que esta refere-se apenas ao prazo de vigência do exame de aptidão física e mental.**

Atenciosamente,

ELIMER COELHO VICENZI
Presidente

Documento assinado eletronicamente por Elmer Coelho Vicenzi, Presidente do Conselho Nacional de Trânsito, em 29/06/2017, às 11:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 60, da Portaria nº 102/2016 do Ministério das Cidades.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.cidades.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 0844068 e o código CRC D6BD6016.

Referência: Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 80000.005794/2017-93

SEI nº 0844068



Pharma Log Produtos Farmacêuticos Eireli.
Av Maringá, 3592 – Atuba
CEP: 83.326-010 – Pinhais - PR
Fone: (41) 3072-8013 – Fax (41) 3072-8199
E-Mail: licitacao@pharmalog.com.br
CNPJ: 13.485.130/0001-03 / Insc. Estadual: 90.639.047-72

PROCURAÇÃO

OUTORGANTE: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI., pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob nº 13.485.130/0001-03, inscrição estadual nº 90.639.047-72, ora estabelecida na Av Maringá, 3592, Bairro Atuba, cidade de Pinhais, Estado do Paraná, neste ato representado pelo seu Diretor, o Sr. ALEXANDRE MAGNO BAREA, portador da Carteira de Identidade nº 5.131.347-0 SSP/PR e do CPF nº 802.389.809-44, residente e domiciliado na cidade de Curitiba.

OUTORGADO: Sr. Elton Santos Rocha, pessoa física, portador da cédula de identidade sob nº 7.784.766-9 e CPF/MF sob nº 032.944.629-05, na qualidade de representante.

PODERES: Por este instrumento, o OUTORGANTE confere poderes ao OUTORGADO a participar junto a Órgãos Públicos Federais, Estaduais e Municipais, na qualidade de representante, com poderes para ofertar lances, assinar as propostas, os contratos e/ou as Atas de registro de preços, bem como retirar os empenhos/autorizações de fornecimentos, ordens de compras e/ou correspondências, apresentar recursos, defesas e solicitações referentes aos processos licitatórios realizados.

Por ser a expressão da verdade, firmamos a presente.

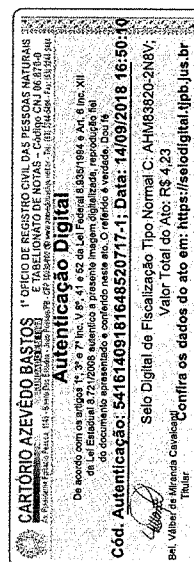
Pinhais/PR, 11 de Setembro de 2018

13º Tabelionato
de Notas
Curitiba/PR



ALEXANDRE MAGNO BAREA
Diretor
RG: 5.131.347-0 SSP-PR
CPF: 802.389.809-44

Esta procuração tem validade de 12 meses



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

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888

011199

CG

PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE
JOÃO PESSOA

Av. Eptácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital*¹ ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes².

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB Nº 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário avés do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **19/09/2018 11:18:32 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 1076523

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **14/09/2019 16:50:10 (hora local)**.

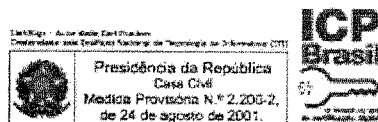
¹**Código de Autenticação Digital:** 54161409181648520717-1 a 54161409181648520717-2

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ N° 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

J005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b631e2d7b255158b214870eae76d7c0db523ca78ffa5e9b1383ce2b22246611fb7f9c04f99dbfbc738ae907974
0a3142a1cef09ed4b08cbb1846788f2c90151



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

**MINISTÉRIO DAS CIDADES
DEPARTAMENTO NACIONAL DE TRANSITO
CARTEIRA NACIONAL DE HABILITACAO**

VALID
VALOR EM TOBOL
B TERRITÓRIO NACIONAL
1376046522

PROIBIDO PLASTIFICAR
1376046522

NOME: **ELTON SANTOS ROCHA**

DOC. IDENTIDADE / ORG. EMISSOR / UF: **7784766-9 SESP PR**

CPF: **032.944.629-05** DATA NASCIMENTO: **21/07/1982**

FILIAÇÃO: **JOSE AUGUSTO SANTOS ROCHA
INES LANGA ROCHA**

PERMISSÃO: **ACC** - CAT. HAB: **B**

Nº REGISTRO: **01900504111** VALIDADE: **07/12/2021** 1ª HABILITAÇÃO: **27/07/2001**

DESCRIÇÕES

LOCAL: **CURITIBA, PR** DATA EMISSÃO: **07/12/2016**

ASSINATURA DO PORTADOR

ASSINATURA DO EMISSOR: **83276446306 PR911798588**

DEBANT - PR (PARANÁ)

011200
CG

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código CMJ 06.875-0
Av. Presidente Epitácio Paulo, 1410 - Jardim São Francisco - Jd. São Francisco - CEP 08520-000 - SP - Fone: (11) 3244-1111 - Fax: (11) 3244-1111

Autenticação Digital

De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V 8º, 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.

Cód. Autenticação: 54160108181429000020-1; Data: 01/08/2018 14:44:13

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHE46696-EKMA;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Váber de Miranda Cavalcanti
Titular

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

(Handwritten signatures and marks)

011201
cg

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888
PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE
JOÃO PESSOA

Av. Eptácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital*¹ ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes².

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB Nº 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **20/08/2018 15:32:31 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 1043218

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **01/08/2019 14:44:13 (hora local)**.

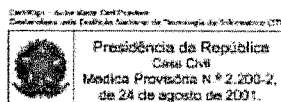
¹**Código de Autenticação Digital:** 54160108181429000020-1

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b3b39ca1d4b8f4c124aaf8b62a70f9a5800c030ff3c82797b4f6669820d10a10c7fbc04f99dbfbc738ae9079740a3148cdb0548b851046df2ef84ac52ecce7f



Presidência da República
Casa Civil
Medida Provisória Nº 2.200-2,
de 24 de agosto de 2001.



Handwritten signatures and initials.



**ALVARÁ DE LICENÇA PARA LOCALIZAÇÃO
 E FUNCIONAMENTO
 Nº 63853**

A SECRETARIA MUNICIPAL DE FINANÇAS, CONCEDE O PRESENTE ALVARÁ DE LICENÇA PARA LOCALIZAÇÃO E FUNCIONAMENTO, A:

Cad. Econômico/Insc. Municipal 63853		Grau de Risco (Vigilância Sanitária): RISCO I B - ALTO	Finalidade Definitivo
Nome / Razão PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA			
Nome Fantasia / Sobrenome			
CPF / CNPJ 13.485.130/0001-03	Cod. Único 1451073	Inscrição Imobiliária 22.189.1493.001.00.00	
Logradouro AVENIDA MARINGA			Numero 3592
CEP 83.326-010	Bairro ATUBA	Complemento	
Atividade Principal 644.3/01.00 - COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO			
Atividade(s) Secundária(s) 4646.0/01.00 - COMÉRCIO ATACADISTA DE COSMÉTICOS E PRODUTOS DE PERFUMARIA 4693.1/00.00 - COMÉRCIO ATACADISTA DE MERCADORIAS EM GERAL, SEM PREDOMINÂNCIA DE ALIMENTOS OU DE INSUMOS AGROPECUÁRIOS 4645.1/03.00 - COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS ODONTOLÓGICOS			
Contador / Contabilidade Responsável 1221043 - JOSE VILMAR PEIXOTO			
Observação			

O presente Alvará autoriza a exploração de negócios conforme acima descrito, enquanto satisfizer as exigências que legitimaram sua concessão, de acordo com a legislação vigente. **Renovação Anual 15 de outubro.**

Pinhais, 17 de outubro de 2017

EDILBERTO MAZON
 DIRETOR DO DEPARTAMENTO DE RENDAS MOBILIÁRIAS

JULIO CESAR MENDES
 GERENTE DE ALVARÁ E ARRECADAÇÃO MOBILIÁRIA

Empregador! Disponibilize vagas de emprego e encontre o profissional que você precisa. Serviço público e gratuito: agencia.trabalhador@pinhais.pr.gov.br; Telefone 3912-5620.

IMPORTANTE:

- 1) Em caso de encerramento das atividades inerentes a este Alvará, deverá ser requerido em prazo inferior a 15 (quinze) dias junto ao Departamento de Rendas Mobiliárias da Prefeitura a baixa do Alvará;
- 2) A Renovação do Alvará estará sujeita a apresentação do Certificado de Vistoria do Corpo de Bombeiros atualizado.
- 3) Art. 2º Decreto 144/2005 "Os passeios não poderão ter nenhum tipo de degrau ou obstáculo que dificulte ou impeça o trânsito de pedestre".
- 4) Proibido o uso da via pública/passeio para carga/descarga de materiais/mercadorias.
- 5) Os estabelecimentos deverão observar o contido na Lei 1876/2017 sob pena de multa de até 20 (vinte) UFM ao estabelecimento infrator. Nos casos de reincidência específica, as multas fixas mencionadas neste artigo serão elevadas ao dobro.

MANTER EM LOCAL VISÍVEL

CVE - CERTIFICADO DE VISTORIA EM ESTABELECIMENTO
3.1.01.18.0000843148-40

O Serviço de Prevenção Contra Incêndio e Pânico do Corpo de Bombeiros Militar do Estado do Paraná, vistoriou o estabelecimento ocupado por PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA, certificando que a execução das medidas de segurança contra incêndio e pânico estão de acordo com as normas:

Localização:
AV MARINGA, 3592 - ENTRADA PELA RUA ALCIDES JAZAR, 520.
JARDIM ATUBA UM
PINHAIS - PR

Inscrição Imobiliária: Indicação Fiscal:

Ramo Atividade Econômica (de acordo com CNAE)

4644/3-01 - COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO
4645/1-03 - COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS ODONTOLÓGICOS
4646/0-01 - COMÉRCIO ATACADISTA DE COSMÉTICOS E PRODUTOS DE PERFUMARIA
4693/1-00 - COMÉRCIO ATACADISTA DE MERCADORIAS EM GERAL, SEM PREDOMINÂNCIA DE ALIMENTOS OU DE INSUMOS AGROPECUÁRIOS

- Este documento não gera direito a liberação para exercício da atividade econômica junto a outros órgãos, cabendo ao interessado cumprir a legislação específica de cada órgão.
- A certificação perde a validade, a qualquer tempo, caso ocorram alterações das condições observadas no momento da vistoria, tais como ampliações, mudanças de ocupação, entre outras.
- O Corpo de Bombeiros poderá fiscalizar o estabelecimento a qualquer tempo.

Área Ocupada: 384,04 m ²	Capacidade de Público:
Projeto NIB: 87/2015	Laudo NIB:
Ocupação: C-1 - COMÉRCIO COM BAIXA CARGA DE INCÊNDIO	
Uso de GLP liberado: NÃO PERMITIDO	
Medidas de Segurança: EXTINTORES, ILUMINAÇÃO DE EMERGÊNCIA, SAÍDAS DE EMERGÊNCIA E SINALIZAÇÃO DE EMERGÊNCIA.	
Nota:	

VALIDADE DO DOCUMENTO: 27 de Novembro de 2019

b027e273.bac4ddcd.0a534d4a.4458b8ed-4

A autenticidade deverá ser confirmada no endereço
www.prevfogo.pr.gov.br



CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS

Nº 92535/2018

Dados do Contribuinte

Nome/Razão: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA	
CNPJ/CPF: 13.485.130/0001-03	
Endereço: AVENIDA MARINGA, 3592	
Complemento:	CEP: 83.326-010
Bairro: ATUBA	
Jade: Pinhais	Estado: Paraná

Certifico, para os devidos fins, que **INEXISTEM DÉBITOS** referentes a Tributos Municipais, Mobiliários e Imobiliários, inscritos ou não em Dívida Ativa, em nome do contribuinte acima citado, até a presente data.

Reserva-se o direito da fazenda Municipal cobrar e inserir quaisquer dívidas de responsabilidade do sujeito passivo posteriormente apuradas, mesmo as referentes a períodos compreendidos nesta CERTIDÃO.

A aceitação da presente certidão esta condicionada à verificação de sua validade na internet no endereço:
www.pinhais.pr.gov.br ou no setor tributário da Prefeitura Municipal.

Observação: Esta certidão é válida somente para o contribuinte acima citado.

Autenticidade do
Documento



Certidão Emitida gratuitamente conforme Lei
501/2001
Emitida Eletronicamente via Internet
19/11/2018 às 10:09
Qualquer rasura ou emenda invalida este documento
WGT211207-000-XUYTJL-243868631



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
CADASTRO NACIONAL DA PESSOA JURÍDICA

NÚMERO DE INSCRIÇÃO 13.485.130/0001-03 MATRIZ	COMPROVANTE DE INSCRIÇÃO E DE SITUAÇÃO CADASTRAL	DATA DE ABERTURA 23/03/2011
NOME EMPRESARIAL PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI		
TÍTULO DO ESTABELECIMENTO (NOME DE FANTASIA) *****	PORTE DEMAIS	
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 46.45-1-03 - Comércio atacadista de produtos odontológicos 46.46-0-01 - Comércio atacadista de cosméticos e produtos de perfumaria 46.93-1-00 - Comércio atacadista de mercadorias em geral, sem predominância de alimentos ou de insumos agropecuários		
CÓDIGO E DESCRIÇÃO DA NATUREZA JURÍDICA 230-5 - Empresa Individual de Responsabilidade Limitada (de Natureza Empresári		
LOGRADOURO AV MARINGA	NÚMERO 3592	COMPLEMENTO BRCAO AO LADO CEMITERIO
CEP 83.326-010	BAIRRO/DISTRITO ATUBA	MUNICÍPIO PINHAIS
UF PR	TELEFONE (41) 3072-8120	
ENDEREÇO ELETRÔNICO CONTABILIDADE@ANBFARMA.COM.BR		
ENTE FEDERATIVO RESPONSÁVEL (EFR) *****		
SITUAÇÃO CADASTRAL ATIVA	DATA DA SITUAÇÃO CADASTRAL 23/03/2011	
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 **28/11/2018** às **14:27:45** (data e hora de Brasília).

Página: 1/1

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

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

Versão: 5.0.2

RECIBO DE ENTREGA DE ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL DIGITAL

IDENTIFICAÇÃO DO TITULAR DA ESCRITURAÇÃO

NIRE	CNPJ
41207657886	13.485.130/0001-03
NOME EMPRESARIAL	
PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA.	

IDENTIFICAÇÃO DA ESCRITURAÇÃO

FORMA DA ESCRITURAÇÃO CONTÁBIL	PERÍODO DA ESCRITURAÇÃO
Livro Diário	01/01/2017 a 31/12/2017
NATUREZA DO LIVRO	NÚMERO DO LIVRO
Livro Diário	06
IDENTIFICAÇÃO DO ARQUIVO (HASH)	
BC.16.98.C0.2F.CC.04.16.F2.87.12.4F.F0.3B.C8.B1.88.3C.86.5C	

ESTE LIVRO FOI ASSINADO COM OS SEGUINTE CERTIFICADOS DIGITAIS:

QUALIFICAÇÃO DO SIGNATARIO	CPF/CNPJ	NOME	Nº SÉRIE DO CERTIFICADO	VALIDADE	RESPONSÁVEL LEGAL
Contador	53753011991	JOSE VILMAR PEIXOTO:53753011991	133721324686935862 571972175629729712 243	28/06/2016 a 27/06/2019	Não
Pessoa Jurídica (e-CNPJ ou e-PJ)	13485130000103	PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA:13485130000103	826583115954419557 167129627199242916 60	02/03/2018 a 02/03/2019	Sim

NÚMERO DO RECIBO:

BC.16.98.C0.2F.CC.04.16.F2.87.12.4F.
F0.3B.C8.B1.88.3C.86.5C-0

Escrituração recebida via Internet
pelo Agente Receptor SERPRO
em 30/05/2018 às 17:40:23

15.80.16.3D.6D.7B.4B.C0
C2.FD.76.EB.04.96.3F.01

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.

PHARMA LOG LTDA
ALEXANDRE MAGNO BAREA
DIRETOR COMERCIAL

José Vilmar Peixoto
CRC/PR - 045346
CPF 537.530.119-91

Handwritten signatures and initials.

BALANÇO PATRIMONIAL

011207
g

Entidade: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA.
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 13.485.130/0001-03
 Número de Ordem do Livro: 06
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

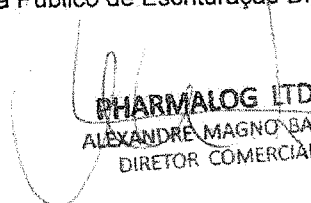
Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
ATIVO	R\$ 64.523.092,82	R\$ 79.671.673,00
ATIVO CIRCULANTE	R\$ 61.356.774,07	R\$ 76.993.886,02
DISPONIVEL	R\$ 158.176,12	R\$ 1.771.623,84
BANCOS CONTA MOVIMENTO	R\$ 158.176,12	R\$ 1.771.623,84
CONTAS A RECEBER - CLIENTES	R\$ 57.456.004,78	R\$ 71.578.639,69
CLIENTES NO PAÍS	R\$ 57.456.004,78	R\$ 71.578.639,69
ADIANTAMENTOS E RECUPERAÇÕES DIVERSAS	R\$ 933.175,80	R\$ 1.760.927,38
TRIBUTOS A RECUPERAR	R\$ 933.175,80	R\$ 1.760.927,38
ESTOQUES	R\$ 2.809.417,37	R\$ 1.882.695,11
STOQUES DE MERCADORIAS	R\$ 2.809.417,37	R\$ 1.882.695,11
REALIZÁVEL A LONGO PRAZO	R\$ 3.166.318,75	R\$ 2.677.786,98
EMPRESAS LIGADAS	R\$ 2.883.034,10	R\$ 2.383.043,72
EMPRESAS CONTROLADAS / COLIGADAS	R\$ 2.883.034,10	R\$ 2.383.043,72
CONTA CORRENTE	R\$ 283.284,65	R\$ 294.743,26
CONTA CORRENTE DE SÓCIOS	R\$ 283.284,65	R\$ 294.743,26
PASSIVO	R\$ 64.523.092,82	R\$ 79.671.673,00
PASSIVO CIRCULANTE	R\$ 52.194.001,44	R\$ 58.745.458,08
FORNECEDORES	R\$ 50.897.379,67	R\$ 55.589.470,48
FORNECEDORES NO PAIS	R\$ 50.865.534,76	R\$ 55.557.625,57
FORNECEDORES FRETES/MAT.DE CONSUMO	R\$ 31.844,91	R\$ 31.844,91
INSTITUIÇÕES FINANCEIRAS	R\$ 357.827,62	R\$ 357.827,62
BANCOS EMPRÉSTIMOS	R\$ 357.827,62	R\$ 357.827,62
OBRIGACOES COM PESSOAL	R\$ 20.002,48	R\$ 61.728,16
ORDENADOS E SALÁRIOS	R\$ 20.002,48	R\$ 61.728,16
OBRIGAÇÕES SOCIAIS E TRIBUTÁRIAS	R\$ 918.791,67	R\$ 2.736.431,82
OBRIGAÇÕES SOCIAIS	R\$ 5.345,49	R\$ 19.119,40
OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS	R\$ 685.710,98	R\$ 2.250.409,72
OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS ESTADUAIS	R\$ 227.735,20	R\$ 451.546,74
OBRIGAÇÕES TRIBUTÁRIAS MUNICIPAIS	R\$ 0,00	R\$ 15.355,96
EXIGÍVEL A LONGO PRAZO	R\$ 888.838,40	R\$ 7.776.383,54
INSTITUIÇÕES FINANCEIRAS	R\$ 888.838,40	R\$ 7.776.383,54
IMPOSTOS PARCELADOS	R\$ 0,00	R\$ 4.308.034,92


Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número BC.16.98.C0.2F.CC.04.16.F2.87.12.4F.F0.3B.C8.B1.88.3C.86.5C-0, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

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

Versão 5.0.2 do Visualizador

Página 1 de 2


PHARMALOG LTDA
 ALEXANDRE MAGNO BAREA
 DIRETOR COMERCIAL


José Vilmar Peixoto
 CRC/PR - 045346
 CPF 537.530.119-91



BALANÇO PATRIMONIAL

011208

Entidade: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA.

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

CNPJ: 13.485.130/0001-03

Número de Ordem do Livro: 06

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


Descrição	Saldo Inicial	Saldo Final
CONTAS CORRENTES EMPRESAS LIGADAS/ SÓCIOS	R\$ 888.838,40	R\$ 3.468.348,62
PATRIMONIO LÍQUIDO	R\$ 11.440.252,98	R\$ 13.149.831,38
CAPITAL SOCIAL	R\$ 200.000,00	R\$ 200.000,00
CAPITAL SOCIAL	R\$ 200.000,00	R\$ 200.000,00
RESERVA DE LUCROS	R\$ 11.240.252,98	R\$ 12.949.831,38
LUCROS / PREJUÍZOS ACUMULADOS	R\$ 11.240.252,98	R\$ 12.949.831,38

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número BC.16.98.C0.2F.CC.04.16.F2.87.12.4F.F0.3B.C8.B1.88.3C.86.5C-0, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

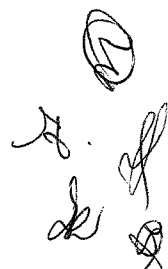
Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped

Versão 5.0.2 do Visualizador


PHARMALOG LTDA
ALEXANDRE MAGNO BAREA
DIRETOR COMERCIAL


José Vilmar Peixoto
CRC/PR - 045346
CPF 537.530.119-91

Página 2 de 2



TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO

011209

cg

Entidade: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA.
Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 13.485.130/0001-03
Número de Ordem do Livro: 06

TERMO DE ABERTURA

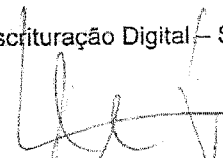
Nome Empresarial PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA.
NIRE 41207657886
CNPJ 13.485.130/0001-03
Número de Ordem 6
Natureza do Livro Livro Diário
Município Curitiba
Data do arquivamento dos atos constitutivos 25/11/1993
Data de arquivamento do ato de conversão de sociedade simples em sociedade empresária
Data de encerramento do exercício social 31/12/2017
Quantidade total de linhas do arquivo digital 171922

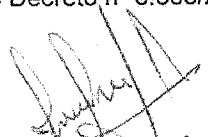
TERMO DE ENCERRAMENTO

Nome Empresarial PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA.
Natureza do Livro Livro Diário
Número de ordem 6
Quantidade total de linhas do arquivo digital 171922
Data de inicio 01/01/2017

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número BC.16.98.C0.2F.CC.04.16.F2.87.12.4F.F0.3B.C8.B1.88.3C.86.5C-0, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital - Sped
Versão 5.0.2 do Visualizador


PHARMALOG LTDA
ALEXANDRE MAGNO BAREA
DIRETOR COMERCIAL


José Vilmar Peixoto
CRC/PR - 045346
CPF 537.530.119-91

Página 1 de 2



TERMOS DE ABERTURA E ENCERRAMENTO

011210

Entidade: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA.
Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 13.485.130/0001-03
Número de Ordem do Livro: 06

Data de término 31/12/2017

Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número BC.16.98.C0.2F.CC.04.16.F2.87.12.4F.F0.3B.C8.B1.88.3C.86.5C-0, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped
Versão 5.0.2 do Visualizador


PHARMA LOG LTDA
ALEXANDRE MAGNO BAREA
DIRETOR COMERCIAL


José Vilmar Peixoto
CRC/PR - 045346
CPF 537.530.119-91

Página 2 de 2





DEMONSTRAÇÃO DE RESULTADO DO EXERCÍCIO

011211
29

Entidade: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA.
 Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 13.485.130/0001-03
 Número de Ordem do Livro: 06
 Período Selecionado: 01 de Janeiro de 2017 a 31 de Dezembro de 2017

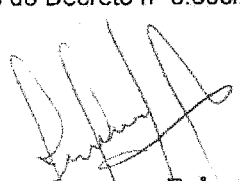
Descrição	Valor da última DRE	Valor
RECEITAS OPERACIONAIS LÍQUIDAS	R\$ 218.514.910,22	R\$ 281.738.635,63
RECEITA OPERACIONAL BRUTA	R\$ 237.826.903,01	R\$ 307.717.676,52
REVENDA DE MERCADORIAS	R\$ 237.826.903,01	R\$ 307.717.676,52
(-) DEDUÇÕES DA RECEITA BRUTA	R\$ (19.311.992,79)	R\$ (25.979.040,89)
(-) DEDUÇÃO DA RECEITA BRUTA	R\$ (699.754,23)	R\$ (870.488,44)
(-) (-) DEDUÇÃO DE IMPOSTOS	R\$ (17.224.999,89)	R\$ (22.539.684,99)
(-) (-) DEDUÇÃO DE IMPOSTOS	R\$ (246.289,50)	R\$ (456.853,00)
(-) (-) DEDUÇÃO DE IMPOSTOS	R\$ (1.140.949,17)	R\$ (2.112.014,46)
(-) CUSTO	R\$ (204.030.795,15)	R\$ (269.286.177,93)
(-) CUSTO	R\$ 0,00	R\$ (2.537.426,00)
(-) CUSTOS DAS REVENDAS	R\$ 0,00	R\$ (2.537.426,00)
(-) CUSTO DAS REVENDAS	R\$ (204.030.795,15)	R\$ (266.748.751,93)
(-) CUSTO DAS VENDAS	R\$ (204.030.795,15)	R\$ (266.748.751,93)
(-) DESPESAS OPERACIONAIS	R\$ (6.695.347,58)	R\$ (4.163.478,36)
(-) DESPESAS ADMINISTRATIVAS	R\$ (1.751.414,26)	R\$ (2.489.234,82)
(-) DESPESAS GERAIS	R\$ (1.751.414,26)	R\$ (2.489.234,82)
(-) DESPESAS COMERCIAIS	R\$ (1.364.781,36)	R\$ (1.628.539,26)
(-) DESPESAS COMERCIAIS GERAIS	R\$ (1.364.781,36)	R\$ (1.628.539,26)
(-) RESULTADO FINANCEIRO LÍQUIDO	R\$ (3.579.153,96)	R\$ (45.704,28)
(-) DESPESAS FINANCEIRAS	R\$ (5.692.800,75)	R\$ (45.704,28)
RECEITAS FINANCEIRAS	R\$ 2.113.646,79	R\$ 0,00
OUTRAS RECEITAS E DESPESAS OPERACIONAIS	R\$ 2,00	R\$ 0,00
OUTRAS RECEITAS E DESPESAS OPERACIONAIS	R\$ 2,00	R\$ 0,00
(-) RESULTADOS NÃO OPERACIONAIS	R\$ 0,00	R\$ (2.794.253,00)
(-) RESULTADOS NÃO OPERACIONAIS	R\$ 0,00	R\$ (2.794.253,00)
(-) DESPESAS	R\$ 0,00	R\$ (2.794.253,00)
Resultado Líquido do Exercício	R\$ 7.788.767,49	R\$ 5.494.726,34


Este documento é parte integrante de escrituração cuja autenticação se comprova pelo recibo de número BC.16.98.C0.2F.CC.04.16.F2.87.12.4F.F0.3B.C8.B1.88.3C.86.5C-0, nos termos do Decreto nº 8.683/2016.

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped
 Versão 5.0.2 do Visualizador

Página 1 de 1


PHARMALOG LTDA
 ALEXANDRE MAGNO BAREA
 DIRETOR COMERCIAL


José Vilmar Peixoto
 CRC/PR - 045346
 CPF 537.530.119-91



DADOS DAS ASSINATURAS

011212

Entidade: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA.
Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017 CNPJ: 13.485.130/0001-03
Número de Ordem do Livro: 06

Qualificação do Assinante Contador
Tipo do Certificado Pessoa Física
CPF / CNPJ 537.530.119-91
Nº de Série do Certificado 133721324686935862571972175629729712243
Nome do Signatário JOSE VILMAR PEIXOTO:53753011991
Autoridade Certificadora Emissora AC Certisign RFB G4
Validade 28/06/2016 a 27/06/2019

Qualificação do Assinante Pessoa Jurídica (e-CNPJ ou e-PJ)
Tipo do Certificado Pessoa Jurídica
CPF / CNPJ 802.389.809-44
Nº de Série do Certificado 82658311595441955716712962719924291660
Nome do Signatário PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA:13485130000103
Autoridade Certificadora Emissora AC Certisign RFB G5
Validade 02/03/2018 a 02/03/2019

Este relatório foi gerado pelo Sistema Público de Escrituração Digital – Sped
Versão 5.0.2 do Visualizador

Página 1 de 1

PHARMALOG LTDA
ALEXANDRE MAGNO BAREA
DIRETOR COMERCIAL

Jose Vilmar Peixoto
CRC/PR - 046346
CPF 537.530.119-91

SITUAÇÃO DO ARQUIVO DA ESCRITURAÇÃO

011213
cg

Nome Empresarial: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA.
CNPJ: 13.485.130/0001-03 Nire: 41207657886 Scp:
Período da Escrituração: 01/01/2017 a 31/12/2017
Forma de Escrituração Contábil: Livro Diário
Natureza do Livro: Livro Diário
Identificação do arquivo(hash): BC.16.98.C0.2F.CC.04.16.F2.87.12.4F.F0.3B.C8.B1.88.3C.86.5C-

Consulta Realizada em: 06/06/2018 08:02:18

Resultado da Verificação

A escrituração visualizada é a mesma que se encontra na base de dados do SPED.

Situação Atual

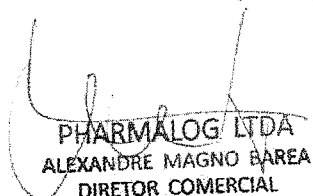
Escrituração com NIRE AUTENTICADA

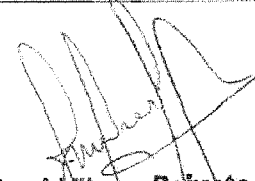
A escrituração encontra-se na base de dados do Sped e considera-se autenticada nos termos do Decreto nº 1.800/1996, com a alteração dada pelo Decreto nº 8.683/2016. O recibo de entrega constitui a comprovação da autenticação, nos termos do art. 39-B da Lei nº 8.934/1994, sendo dispensada qualquer outra autenticação (art.39-A da Lei nº 8.934/1994).

x

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

5.0.2


PHARMALOG LTDA
ALEXANDRE MAGNO BAREA
DIRETOR COMERCIAL


José Vilmar Peixoto
CRC/PR 045346
CPF 537.530.119-91

Página 1 de 1



011214

Pharma Log Produtos Farmacêuticos Ltda. Ano 2017

INDICES FINANCEIROS

Ativo Circulante (AC):	R\$ 76.993.886,02
Ativo Realizável a Longo Prazo (RLP):	R\$ 2.677.786,98
Ativo Total	R\$ 79.671.673,00
Passivo Circulante (PC):	R\$ 58.745.458,08
Passivo Não Circulante (PNC):	R\$ 7.776.383,54

1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
Tabela de Notas - Curitiba, Paraná, CEP: 80020-200 - Tel: (41) 3346-2765

Selo Nº KzeJa.F8Z09, svp7h-G6omX.tJk5y
Válida esse selo em <http://tjpr.tjpr.jus.br>
Reconheço por SEMELHANÇA as assinaturas de ALEXANDRE MAGNO BAREIA e JOSÉ VILMAR PEIXOTO. Curitiba, 14 de Junho de 2018 - 14:59:26h.

ER. TASSO da Vitoria
Praça Rui de Albuquerque, 135 - Curitiba

INDICE DE LIQUIDEZ GERAL (ILG):	$\frac{AC + RLP}{PC + PNC}$	1,20
INDICE DE LIQUIDEZ CORRENTE (ILC):	$\frac{AC}{PC}$	1,31
INDICE DE SOLVENCIA GERAL (ISG):	$\frac{AT}{PC + PNC}$	1,20

Pinhais/PR, 31 de Dezembro de 2017

13º Tabelionato de Notas Curitiba/PR

ALEXANDRE MAGNO BAREIA
DIRETOR/SÓCIO
CPF: 802.389.809-44

13º Tabelionato de Notas Curitiba/PR

JOSÉ VILMAR PEIXOTO
CONTADOR
CRC: 045346/O 9
CPF: 537.530.119-91

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.878-0

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: 54162106180857350671-1; Data: 21/06/2018 08:58:42

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHB54318-916H; Valor Total do Ato: R\$ 4,23

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

Bel. Válder do Miranda Cavalcanti Titular

13.485.130/0001-03

PHARMALOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.

AV MARINGÁ Nº 3592
BAIRRO ATUSA - CEP: 83326-01
PINHAIS - PR

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888

011215

cg

PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital*¹ ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes³.

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB N° 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **25/06/2018 14:15:02 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 1013465

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **21/06/2019 08:59:02 (hora local)**.

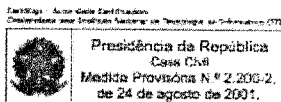
¹**Código de Autenticação Digital:** 54162106180857350671-1

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ N° 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

J005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b13fcee1e1224be498906840fe5b727e86d175cbcdf2332145443de20b5cf15fc7f9e9c04f99dbfbc738ae9079740
a314b4231d38f1e5e2131400ab052e71d10c





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

**CERTIDÃO POSITIVA COM EFEITOS DE NEGATIVA DE DÉBITOS RELATIVOS AOS TRIBUTOS
FEDERAIS E À DÍVIDA ATIVA DA UNIÃO**

Nome: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI
CNPJ: 13.485.130/0001-03

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:

1. constam débitos administrados pela Secretaria da Receita Federal do Brasil (RFB) com exigibilidade suspensa nos termos do art. 151 da Lei nº 5.172, de 25 de outubro de 1966 - Código Tributário Nacional (CTN), ou objeto de decisão judicial que determina sua desconsideração para fins de certificação da regularidade fiscal, ou ainda não vencidos; e
2. não constam inscrições em Dívida Ativa da União (DAU) na Procuradoria-Geral da Fazenda Nacional (PGFN).

Conforme disposto nos arts. 205 e 206 do CTN, este documento tem os mesmos efeitos da certidão negativa.

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 13:48:42 do dia 30/08/2018 <hora e data de Brasília>.

Válida até 26/02/2019.

Código de controle da certidão: **3479.7E2E.CABF.FBA1**

Qualquer rasura ou emenda invalidará este documento.

1/1



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

011217
cg

Certidão Negativa
de Débitos Tributários e de Dívida Ativa Estadual
Nº 019052831-11

Certidão fornecida para o CNPJ/MF: **13.485.130/0001-03**
Nome: **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS 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 não existir pendências em nome do contribuinte acima identificado, nesta data.

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 16/03/2019 - Fornecimento Gratuito

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

(M)
Handwritten signatures and initials

011218
eg

IMPRIMIR

VOLTAR

CAIXA
CAIXA ECONÔMICA FEDERAL**Certificado de Regularidade do FGTS - CRF**

Inscrição: 13485130/0001-03
Razão Social: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA
Endereço: AV MARINGA 3592 AO LADO DO CEMITERI / ATUBA / PINHAIS / PR / 83326-010

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: 17/11/2018 a 16/12/2018

Certificação Número: 2018111705253588556761

Informação obtida em 19/11/2018, às 10:13:02.

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

1/1
A.
P.



PODER JUDICIÁRIO
JUSTIÇA DO TRABALHO

CERTIDÃO NEGATIVA DE DÉBITOS TRABALHISTAS

Nome: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI

(MATRIZ E FILIAIS) CNPJ: 13.485.130/0001-03

Certidão nº: 161225725/2018

Expedição: 29/10/2018, às 14:10:51

Validade: 26/04/2019 - 180 (cento e oitenta) dias, contados da data de sua expedição.

Certifica-se que **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI (MATRIZ E FILIAIS)**, inscrito(a) no CNPJ sob o nº **13.485.130/0001-03**, **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.



MUNICÍPIO DE PINHAL
ESTADO DO PARANÁ
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
Gerência de Vigilância Sanitária

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS E TABELIONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0
Autenticação Digital 011220
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: 54160210180950510627-1; Data: 02/10/2018 09:55:49
Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHO04893-LDON; Valor Total do Ato: R\$ 4,23
Bel. Váber de Miranda Cavalari
Tutor Confira os dados do ato em: https://selodigital.tjpb.jus.br

LICENÇA SANITÁRIA
Nº 395/2018

A SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE, CONCEDE A PRESENTE LICENÇA SANITÁRIA CONFORME PROCESSO Nº 29320/2012, A:

Cad. Económico/Insc. Municipal 63853	Grau de Risco 2 - RISCO I B - ALTO	Válido até 14/08/2019	Código do Contribuinte 1451073
Nome / Razão PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA			
Nome Fantasia / Sobrenome			
CPF / CNPJ 13.485.130/0001-03		Inscrição Imobiliária 22.189.1493.001.00.00	
Logradouro AVENIDA MARINGA			Número 3592
CEP 83.326-010	Bairro ATUBA	Complemento	
Cidade Principal 4644.3/01.00 - COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS E DROGAS DE USO HUMANO			
Atividade(s) Secundária(s) 4645.1/03.00 - COMÉRCIO ATACADISTA DE PRODUTOS ODONTOLÓGICOS 4646.0/01.00 - COMÉRCIO ATACADISTA DE COSMÉTICOS E PRODUTOS DE PERFUMARIA 4693.1/00.00 - COMÉRCIO ATACADISTA DE MERCADORIAS EM GERAL, SEM PREDOMINÂNCIA DE ALIMENTOS OU DE INSUMOS AGROPECUÁRIOS			
Observação * INCLUI COMÉRCIO ATACADISTA DE MEDICAMENTOS SOB CONTROLE ESPECIAL DA PORTARIA 344/98.			

Enquanto satisfizer as exigências da legislação em vigor, a presente licença é válida conforme data de validade mencionada acima.

Pinhais, 14 de agosto de 2018

Quétura Sotti de Lima
Matrícula 24115630
Vigilância Sanitária

Técnico
Pórt. nº 01/2018

Maria Thereza J. C. Vicentine

Gerência de Vigilância Sanitária e de Saúde
do Trabalhador

Vanessa Loyola Fontoura

Diretora do Departamento de Vigilância em Saúde

De acordo com o Art. 119 - §3º da Lei 1294/2012 a renovação da licença sanitária deve ser requerida 30 (trinta) dias antes do seu vencimento.

MANTER EM LOCAL VISÍVEL

(Handwritten signatures and initials)

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888

PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital* ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes².

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB Nº 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **02/10/2018 15:36:55 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 1087549

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **02/10/2019 09:55:50 (hora local)**.

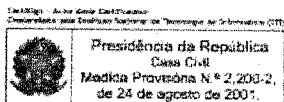
¹**Código de Autenticação Digital:** 54160210180950510627-1

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

J0005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b1d9df9ad81b4ac0b338d7968c1bcc981e85d705298ad42ee54e83488e46b3ab87fbc9c04f99dbfbc738ae9079740a314075270922237770a8f554e5df69157cc



1/1
Handwritten signatures and initials.

AVE
011222
cg



EXPEDIR: CORRELATOS
IMPORTAR: CORRELATOS
EMPRESA: ESPERANTO COMERCIAL LTDA EPP
ENDEREÇO: RUA SILVA JARDIM, 332
BAIRRO: CENTRO CEP: 13720000 - SÃO JOSÉ DO RIO PAR-
DO/SP
CNPJ: 01.703.365/0001-45
PROCESSO: 25351.663359/2015-87 AUTORIZ/MZ:
PL8177891YW3 (8.13042.8)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
EMPRESA: INOVAR MEDICAL COMÉRCIO DE MATERIAL
HOSPITALAR EIRELI/EPP
ENDEREÇO: RUA CONDE DE PORTO ALEGRE nº477 SALA
504
BAIRRO: JARDIM VINTE E CINCO DE AGOSTO CEP: 25070350
- DUQUE DE CAXIAS/RJ
CNPJ: 22.436.766/0001-56
PROCESSO: 25351.720417/2015-87 AUTORIZ/MZ:
7641777ML14X (8.13047.6)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
EMPRESA: JF LOGÍSTICA E TRANSPORTE LTDA - ME
ENDEREÇO: AV.PERIMETRAL NORTE, Nº 3983 QD.01 LOTE 05
SALA 01
BAIRRO: ZONA INDUSTRIAL PEDRO ABRAO CEP: 74583255 -
GOIÂNIA/GO
CNPJ: 15.707.443/0001-94
PROCESSO: 25351.719406/2015-90 AUTORIZ/MZ:
P94HMML22837 (8.13060.0)
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: CORRELATOS
EMPRESA: EMPHASYS IMPORTADORA EXPORTADORA E
DISTRIBUIDORA LTDA
ENDEREÇO: AV. FLORENT DELEU nº 640
BAIRRO: CANGUEIRA CEP: 18540000 - PORTO FELIZ/SP
CNPJ: 07.850.730/0001-20
PROCESSO: 25351.720412/2015-90 AUTORIZ/MZ:
P3279M3H8MH0 (8.13048.0)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EMBALAR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
FABRICAR: CORRELATOS
REEMBALAR: CORRELATOS
EMPRESA: REALMED HOSPITALAR EIRELI - ME
ENDEREÇO: RUA JASSITATA, QUADRA 07, LOTE 31, CASA
05
BAIRRO: CARDOSO CEP: 74933211 - APARECIDA DE GOIÂN-
IA/GO
CNPJ: 04.847.959/0001-18
PROCESSO: 25351.716720/2015-91 AUTORIZ/MZ:
P864MYOL634L (8.13056.7)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
EMPRESA: BRASPRESS TRANSPORTES URGENTES LTDA
ENDEREÇO: RUA GALATEA,1400 B
BAIRRO: VILA GUILHERME CEP: 02068060 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 48.740.551/0021-09
PROCESSO: 25351.638569/2015-92 AUTORIZ/MZ:
45L2H4M3YMSL (8.13074.9)
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: CORRELATOS
EMPRESA: RECKITT BENCKISER (BRASIL) LTDA.
ENDEREÇO: Avenida Marins Nº 4000 Bloco 01 Sala 01
BAIRRO: Atuba CEP: 83326010 - PINHAIS/PR
CNPJ: 59.557.124/0032-11
PROCESSO: 25351.615723/2015-98 AUTORIZ/MZ:
X263839WW855 (8.13057.1)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
EMPRESA: RN COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS E MATERIAL
HOSPITALAR LTDA - ME
ENDEREÇO: RUA LAGO DE PEDRA Nº 953, CONJUNTO DOS
BANCÁRIOS
BAIRRO: PITIMBU CEP: 59068600 - NATAL/RN
CNPJ: 40.790.727/0001-34
PROCESSO: 25351.705355/2015-99 AUTORIZ/MZ:
9152WL456400 (8.13044.5)
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: CORRELATOS
DISTRIBUIR: CORRELATOS
EXPEDIR: CORRELATOS
EMPRESA: atual hospitalar lida
ENDEREÇO: R JAMIL DE MIRANDA GEDEON Nº 421
BAIRRO: PARQUE PIAUI CEP: 65631140 - TIMON/MA
CNPJ: 11.251.828/0001-39

PROCESSO: 25351.719491/2015-11 AUTORIZ/MZ: 3.06683.3
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: NEW MEDICA COMERCIO E SERVIÇOS DE PRO-
DUTOS HOSPITALARES LTDA
ENDEREÇO: T WE 12, CONJUNTO SATÉLITE Nº 1.000, GAL-
PÃO A
BAIRRO: COQUEIRO CEP: 66670260 - BELÉM/PA
CNPJ: 19.769.575/0001-00
PROCESSO: 25351.703017/2015-15 AUTORIZ/MZ: 3.06679.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: COMERCIAL GUANABARA LTDA - EPP
ENDEREÇO: RUA ALCINDO GUANABARA nº408
BAIRRO: CRISTOVAO COLOMBO CEP: 29106400 - VILA VE-
LHA/ES
CNPJ: 10.269.296/0001-02
PROCESSO: 25351.720426/2015-18 AUTORIZ/MZ: 3.06681.6
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: LineVias Logística e transportes lida
ENDEREÇO: rua Armando tarozzo, 25
BAIRRO: lagoinha CEP: 14095200 - RIBEIRÃO PRETO/SP
CNPJ: 07.622.050/0001-50
PROCESSO: 25351.663224/2015-20 AUTORIZ/MZ: 3.06687.8
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: md material hospitalar lida
ENDEREÇO: RUA OSWALDO HUGO SACRAMENTO nº 255,
GALPÃO 02 - JARDIM ELGORADO
BAIRRO: IAPI CEP: 40330520 - SALVADOR/BA
CNPJ: 07.294.636/0001-32
PROCESSO: 25351.719535/2015-21 AUTORIZ/MZ: 3.06682.0
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: JF LOGÍSTICA E TRANSPORTE LTDA - ME
ENDEREÇO: AV.PERIMETRAL NORTE, Nº 3983 QD.01 LOTE 05
SALA 01
BAIRRO: ZONA INDUSTRIAL PEDRO ABRAO CEP: 74583255 -
GOIÂNIA/GO
CNPJ: 15.707.443/0001-94
PROCESSO: 25351.719377/2015-37 AUTORIZ/MZ: 3.06684.7
ATIVIDADE/CLASSE
TRANSPORTAR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: RN COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS E MATERIAL
HOSPITALAR LTDA - ME
ENDEREÇO: RUA LAGO DE PEDRA Nº 953, CONJUNTO DOS
BANCÁRIOS
BAIRRO: PITIMBU CEP: 59068600 - NATAL/RN
CNPJ: 40.790.727/0001-34
PROCESSO: 25351.704998/2015-61 AUTORIZ/MZ: 3.06680.2
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: BEG GESTAO COMERCIO E DISTRIBUICAO LTDA
ME
ENDEREÇO: Avenida Fernando Vilela nº 3030
BAIRRO: Daniel Fonseca CEP: 38400327 - UBERLÂNDIA/MG
CNPJ: 22.577.308/0001-37
PROCESSO: 25351.723701/2015-74 AUTORIZ/MZ: 3.06685.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
EMPRESA: márcio h. alves
ENDEREÇO: avenida geralda rocha silva, 1980
BAIRRO: residencial meirelles CEP: 14407032 - FRANCA/SP
CNPJ: 21.656.425/0001-23
PROCESSO: 25351.720669/2015-91 AUTORIZ/MZ: 3.06686.4
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: SANEANTE DOMIS.
DISTRIBUIR: SANEANTE DOMIS.
EMBALAR: SANEANTE DOMIS.
EXPEDIR: SANEANTE DOMIS.
FABRICAR: SANEANTE DOMIS.
REEMBALAR: SANEANTE DOMIS.

RESOLUÇÃO - RE Nº 3.333, DE 4 DE DEZEMBRO DE 2015
O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação de 9 de maio de 2014, da Presidência da República, publicado no DOU de 12 de maio de 2014, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 46, de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto no inciso III do art. 52 e no inciso I, § 1º do art. 59 do Regimento Interno da ANVISA, aprovado nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 29 de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, e suas atualizações, resolve:
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.


JOSE CARLOS MAGALHAES DA SILVA MOUTINHO

ANEXO

EMPRESA: BIOSPHERE INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE EMBA-
LAGENS LTDA-EPP
ENDEREÇO: ALAMEDA PROF. LUCAS NOGUEIRA GARCÉZ,
Nº 7733, PÉDIO 06
BAIRRO: PINHEIRINHO CEP: 12947000 - ATIBAIA/SP
CNPJ: 07.476.137/0001-66
PROCESSO: 25351.407290/2008-25 AUTORIZ/MZ: 2.04754.8
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGI-
ENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGI-
ENE
EMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGI-
ENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
FABRICAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
REEMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGI-
ENE
EMPRESA: NECTAR DO BRASIL INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE
COSMÉTICOS RIO LTDA
ENDEREÇO: RUA PROFESSORA JURAY TORRES PESSOA
BAIRRO: NOVA LAJE CEP: 28350000 - LAJE DO MURIAE/RJ
CNPJ: 19.138.670/0001-05
PROCESSO: 25351.415308/2014-28 AUTORIZ/MZ: 2.07482.7
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGI-
ENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGI-
ENE
EMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
FABRICAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
FRACIONAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGI-
ENE
IMPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
REEMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EMPRESA: HELLSSEN INDUSTRIA IMPORTAÇÃO E EXPORTA-
ÇÃO DE PRODUTOS PARA A SAÚDE LTDA - ME
ENDEREÇO: AV BELA VISTA nº 54
BAIRRO: JARDIM BELA VISTA CEP: 06730000 - VARGEM
GRANDE PAULISTA/SP
CNPJ: 12.501.699/0001-52
PROCESSO: 25351.066372/2011-28 AUTORIZ/MZ: 2.05790.8
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGI-
ENE
DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EXPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
FABRICAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
FRACIONAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
IMPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
REEMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EMPRESA: TEX COURIER S.A.
ENDEREÇO: AVENIDA PIRACEMA, Nº 155, GALPÃO 01
BAIRRO: SÍTIO TAMBORÉ CEP: 06466000 - BARUERI/SP
CNPJ: 73.939.449/0001-93
PROCESSO: 25351.001173/2012-50 AUTORIZ/MZ: 2.06259.1
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGI-
ENE
TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE
EMPRESA: ECS INDÚSTRIA COSMÉTICA LTDA - EPP
ENDEREÇO: RODOVIA BR 101 S/Nº, KM 888
BAIRRO: VILA VERDE CEP: 45995970 - TELXEIRA DE FREITAS BA
CNPJ: 09.213.892/0001-83

011223
cg

Ministério da Saúde


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

DATAVISA
Autorizações e Cadastro

Institucional Anvisa Divulga Serviços Áreas de Atuação Legislação

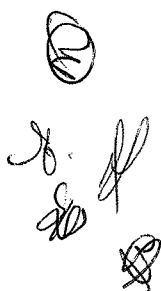
Espaço Cidadão Profissional de Saúde Setor Regulado

DADOS DA EMPRESA		
Razão Social PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA		CNPJ 13.485.130/0001-03
Endereço Completo AVENIDA MARINGÁ, Nº 3592 - ATUBA CEP: 83326010 - PINHAIS/PR		Telefone 41 36017332
Responsável Técnico THOMAS MARINHO WOLF		Responsável Legal CRISTIANE ALICE BAREA QUADROS
DADOS DO CADASTRO		
Cadastro Nº 1.09.916-1	Data do Cadastro 30/12/2013	Situação ATIVA
Nº do Processo 25351.610288/2013-69		Cadastro 1-Medicamento
Atividades / Classes		
ARMAZENAR		
- Medicamento		
DISTRIBUIR		
- Medicamento		
EXPEDIR		
- Medicamento		
		[Voltar] [Nova Consulta]

SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Bloco B, Térreo Brasília -DF - CEP: 71205-050 - Central de Atendimento Anvisa - 0800 642 9782

Copiar e colar ANVISA. Todos os direitos reservados.

27/04/2016



AF 011224
cg



DIRETORIA DE CONTROLE E MONITORAMENTO SANITÁRIOS

RESOLUÇÃO - RE Nº 3.381, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2015

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação de 9 de maio de 2014, da Presidência da República, publicado no DOU de 12 de maio de 2014, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 46, de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto no inciso III do art. 52 e no inciso I, § 1º do art. 59 do Regulamento Interno da ANVISA, aprovado nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 29 de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, e suas atualizações, 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: RESTITUI LOGISTICA E TRANSPORTES EIRELI
ENDEREÇO: AV. MONTEIRO LOBATO Número 4550, galpão 9
BAIRRO: cid. jardim cumbica CEP: 07180000 - GUARULHOS/SP
CNPJ: 07.782.318/0001-10

PROCESSO: 25351.741522/2015-00 AUTORIZ/MS: 1.14913.6
ATIVIDADE/CLASSE

TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: DROGARIA SAO PAULO S.A.
ENDEREÇO: AV VICTOR CIVITA, n.º 500

BAIRRO: SANTA MARIA CEP: 06149225 - OSASCO/SP
CNPJ: 61.412.110/0674-68

PROCESSO: 25351.729606/2015-05 AUTORIZ/MS: 1.14889.4
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: Mamed Comercial Ltda - EPP
ENDEREÇO: Rua Antartica, 163

BAIRRO: Jardim Vitória CEP: 17520130 - MARÍLIA/SP
CNPJ: 21.608.296/0001-06

PROCESSO: 25351.740819/2015-08 AUTORIZ/MS: 1.14902.8
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: EMPRESA DE TRANSPORTES ATLAS
ENDEREÇO: STRC TRECHO 2, CONJUNTO A. LOTE 9
BAIRRO: SIA CEP: 71225521 - BRASILIA/DF

CNPJ: 60.664.828/0025-09
PROCESSO: 25351.734629/2015-10 AUTORIZ/MS: 1.14892.3
ATIVIDADE/CLASSE

TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: INTEC INTEGRAÇÃO NACIONAL DE TRANSPORTES DE ENCOMENDAS E CARGAS LTDA
ENDEREÇO: AV TOM JOBIM 600 MOD 3 GALPÃO 2

BAIRRO: CIDADE INDUSTRIAL CEP: 32210190 - CONTAGEM/MG
CNPJ: 32.134.798/0005-01

PROCESSO: 25351.740274/2015-10 AUTORIZ/MS: 1.14903.1
ATIVIDADE/CLASSE

TRANSPORTAR: INSUMOS FARMACÊUTICOS/MEDICAMENTO

EMPRESA: NEO STOCK BRASIL PRODUTOS PARA SAUDE LTDA
ENDEREÇO: RUA MANOEL LINARES RODA, 797

BAIRRO: POLO EMPRESARIAL OESTE CEP: 79108690 - CAMPO GRANDE/MS
CNPJ: 92.146.505/0002-68

PROCESSO: 25351.704966/2015-19 AUTORIZ/MS: 1.14905.9
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: MEDICAMENTOS DE AZ EIRELI - EPP
ENDEREÇO: RUA OCTAVIANO TEIXEIRA DOS SANTOS , Nº 1132, ANDAR 1, SALA 102

BAIRRO: CENTRO CEP: 85601030 - FRANCISCO BELTRÃO/PR
CNPJ: 09.676.256/0001-98

PROCESSO: 25351.741405/2015-32 AUTORIZ/MS: 1.14904.5
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: HOTSILVA DISTRIBUIDORA LTDA - ME
ENDEREÇO: AV DOUTOR HUGO LOPES NALLY nº 437

BAIRRO: Igrejinha CEP: 35200000 - AIMORES/MG
CNPJ: 15.345.613/0002-19

PROCESSO: 25351.740941/2015-49 AUTORIZ/MS: 1.14901.4
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO
EMPRESA: Serpac Comércio e Indústria Ltda.
ENDEREÇO: Av. Berna 193/207
BAIRRO: Vila Friburgo CEP: 04774020 - SÃO PAULO/SP
CNPJ: 47.239.058/0001-56
PROCESSO: 25351.741471/2015-59 AUTORIZ/MS: 1.14906.2
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
EMBALAR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
PRODUIR: MEDICAMENTO
REEMBALAR: MEDICAMENTO
EMPRESA: MT - PHARMACY DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS E MATERIAIS HOSPITALARES EIRELI-ME
ENDEREÇO: AV JOSE RODRIGUES DO PRADO nº 940 COMPLEMENTO-VIA DE TRAFÉGIO
BAIRRO: SANTA ROSA CEP: 78040000 - CUIABÁ/MT
CNPJ: 04.227.210/0001-78
PROCESSO: 25351.739213/2015-59 AUTORIZ/MS: 1.14911.9
ATIVIDADE/CLASSE
ARMAZENAR: MEDICAMENTO
DISTRIBUIR: MEDICAMENTO
EXPEDIR: MEDICAMENTO
Total de Empresas : 10

RESOLUÇÃO - RE Nº 3.382, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2015

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação de 9 de maio de 2014, da Presidência da República, publicado no DOU de 12 de maio de 2014, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 46, de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto no inciso III do art. 52 e no inciso I, § 1º do art. 59 do Regulamento Interno da ANVISA, aprovado nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 29 de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, e suas atualizações, 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: WAM-MED DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS LTDA.
ENDEREÇO: RUA VEREADOR MÁRIO BAGATINI, 227
BAIRRO: SANTA CLARA CEP: 95960000 - ENCANTADO RS
CNPJ: 08.725.154/0001-52

PROCESSO: 25351.214373/2009-12 AUTORIZ/MS: 1.22335.4
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: LOAS ATACADISTAS LTDA
ENDEREÇO: AV. JORNALISTA NICOLAU NETO, Nº 134
BAIRRO: DOM JOAQUIM CEP: 31920010 - BELO HORIZONTE/MG
CNPJ: 00.280.486/0001-69

PROCESSO: 25351.534616/2015-49 AUTORIZ/MS: 1.14560.6
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO

EMPRESA: PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
ENDEREÇO: AVENIDA MARIANA, Nº 3592

BAIRRO: ATUBA CEP: 83326010 - PINHAIS/PR
CNPJ: 13.485.130/0001-03

PROCESSO: 25351.491972/2014-74 AUTORIZ/MS: 1.11456.9
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: MEDICAMENTO

DISTRIBUIR: MEDICAMENTO

EXPEDIR: MEDICAMENTO

Total de Empresas : 3

RESOLUÇÃO - RE Nº 3.383, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2015

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação de 9 de maio de 2014, da Presidência da República, publicado no DOU de 12 de maio de 2014, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 46, de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto no inciso III do art. 52 e no inciso I, § 1º do art. 59 do Regulamento Interno da ANVISA, aprovado nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 29 de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, e suas atualizações, resolve:

Art. 1º. Indeferir o Pedido de Autorização Especial para Empresas de Medicamentos e 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: INTEC INTEGRAÇÃO NACIONAL DE TRANSPORTES DE ENCOMENDAS E CARGAS LTDA
ENDEREÇO: AVENIDA TALMA RODRIGUES DE RIBEIRO Nº 147, GALPÃO 01, MÓDULO C
BAIRRO: PORTAL DE JACARAÍPE CEP: 29173795 - SIERRA/ES
CNPJ: 52.134.798/0013-00
PROCESSO: 25351.740289/2015-77
MOTIVO DO INDEFERIMENTO:
Não apresentação de 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.
Total de Empresas : 1

RESOLUÇÃO - RE Nº 3.384, DE 10 DE DEZEMBRO DE 2015

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o Decreto de nomeação de 9 de maio de 2014, da Presidência da República, publicado no DOU de 12 de maio de 2014, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 46, de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto no inciso III do art. 52 e no inciso I, § 1º do art. 59 do Regulamento Interno da ANVISA, aprovado nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 29 de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, e suas atualizações, resolve:

Art. 1º. Conceder Autorização de Funcionamento para 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: SAVOY INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS S.A.
ENDEREÇO: AV C 171, 822 - QUADRA: 403 LOTE: 14 SALA: 2
BAIRRO: JARDIM AMERICA CEP: 74275010 - GOIÂNIA/GO
CNPJ: 15.392.876/0001-06

PROCESSO: 25351.725612/2015-11 AUTORIZ/MS: 2.08438.2
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EXPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

FABRICAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

FRACIONAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

IMPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

REEMBALAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: ALDER DESCARTAVEIS EIRELI EPP
ENDEREÇO: RUA JOAO PAULO I, 1776

BAIRRO: JD STA BARBARA CEP: 06817000 - EMBU DAS ARTES/SP
CNPJ: 20.759.209/0001-40

PROCESSO: 25351.617338/2015-18 AUTORIZ/MS: 2.08435.1
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: VLT VIEIRA LOGISTICA E TRANSPORTES LTDA EPP
ENDEREÇO: RODOVIA PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES S/N

BAIRRO: VILA ROSINA CEP: 07748400 - CAIEIRAS/SP
CNPJ: 02.374.708/0001-38

PROCESSO: 25351.741268/2015-18 AUTORIZ/MS: 2.08439.6
ATIVIDADE/CLASSE

TRANSPORTAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: ALDER DESCARTAVEIS EIRELI EPP
ENDEREÇO: RUA JOAO PAULO I, 1776

BAIRRO: JD STA BARBARA CEP: 06817000 - EMBU DAS ARTES/SP
CNPJ: 20.759.209/0001-40

PROCESSO: 25351.617338/2015-18 AUTORIZ/MS: 2.08435.1
ATIVIDADE/CLASSE

ARMAZENAR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

DISTRIBUIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EXPEDIR: COSMÉTICOS/PERFUMES/PRODUTOS DE HIGIENE

EMPRESA: LADYVILE COMERCIO DE MEDICAMENTOS E MATERIAIS HOSPITALARES LTDA EPP
ENDEREÇO: RUA ERNESTO PAGLIA 163

BAIRRO: JARDIM ROSA MARIA CEP: 05547020 - SÃO PAULO/SP

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

011225
eg

Ministério da Saúde


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

DATAVISA
Autorizações e Cadastro

Institucional Anvisa Divulga Serviços Áreas de Atuação Legislação

Espaço Cidadão Profissional de Saúde Setor Regulado

DADOS DA EMPRESA		
Razão Social PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA		CNPJ 13.485.130/0001-03
Endereço Completo AVENIDA MARINGÁ, Nº 3592 - ATUBA CEP: 83326010 - PINHAIS/PR		Telefone 41 36017332
Responsável Técnico THOMAS MARINHO WOLF		Responsável Legal ALEXANDRE MAGNO BAREA
DADOS DO CADASTRO		
Cadastro Nº 1.11.456-9	Data do Cadastro 01/09/2014	Situação ATIVA
Nº do Processo 25351.491972/2014-74		Cadastro 1-Medicamento Especial
Atividades / Classes		
ARMAZENAR		
- Medicamento		
DISTRIBUIR		
- Medicamento		
EXPEDIR		
- Medicamento		
		[Voltar] [Nova Consulta]

SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Bloco B, Térreo Brasília -DF - CEP: 71205-050 - Central de Atendimento Anvisa - 0800 642 9782

Copyright © ANVISA. Todos os direitos reservados.

27/04/2016





CERTIDÃO DE REGULARIDADE 2018

Consulte via leitor de QRCode

Consulte pelo Código de Autenticação para Validar a CRT em www.crf-pr.org.br/crfemcasa



CADASTRO NO CRF SOB O Nº 22178		VALIDADE 31/03/2019	CÓDIGO DE AUTENTICAÇÃO E0B125B7F12A361EFF47E2FF2E9EB671			
RAZÃO/DENOMINAÇÃO SOCIAL PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS EIRELI						
NOME FANTASIA PHARMA LOG						
TIPO DE ESTABELECIMENTO DISTRIBUIDORAS DE MEDIC., INSUMOS E DROGAS			NATUREZA DE ATIVIDADE DISTRIBUIDOR/IMPORT./EXPORT. MEDICAMENTO			
ENDEREÇO AVENIDA MARINGÁ 3592					CNPJ 13.485.130/0001-03	
LOCALIDADE ATUBA			CIDADE - UF PINHAI-PR			
HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO						
Domingo *****	Segunda 08:00 às 12:00	Terça 08:00 às 12:00	Quarta 08:00 às 12:00	Quinta 08:00 às 12:00	Sexta 08:00 às 12:00	Sábado *****
RESPONSÁVEIS TÉCNICOS						
TIPO	INSCRIÇÃO	NOME		FUNÇÃO	SITUAÇÃO	
F	13646	THOMAS MARINHO WOLF		DIRETOR TÉCNICO	CONTRATADO	
Domingo *****	Segunda 08:00 às 12:00	Terça 08:00 às 12:00	Quarta 08:00 às 12:00	Quinta 08:00 às 12:00	Sexta 08:00 às 12:00	Sábado *****

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

Curitiba, 26 de Setembro de 2018

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 os artigos 22, parágrafo único e 24, da lei nº 3.820/60 e do Título IX da Lei nº 6.360/76. Tratando-se de Farmácia e Drogeria, certificamos que está em sua atividade durante os horários estabelecidos pelos Farmacêuticos Responsáveis Técnicos, de acordo com os artigos 15, parágrafos 1º e 2º, "c" da Lei nº 5.991/73 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 intercaminhando 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 autenticação mesmo através de leitor de QR-Code.

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS - OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
R. Amazonas, 1263 - Centro - Curitiba - PR - CEP: 81210-000
Fone: (41) 3212-1100 - Fax: (41) 3212-1101 - E-mail: registro@azevedobastos.com.br

Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 3º e 7º inc. V, 8º, 9º e 10º, 11º e 12º da Lei Federal 8.934/1964 e Art. 6º inc. XI da Lei Estadual 12.720/2008 autentico a presente imagem digitalizada, reproduzida fielmente do documento impresso e confiro neste ato. O referido é verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 5416191181030560060-1; Data: 19/11/2018 10:40:26

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHS79952-ICVR;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>

Bk. Valdir de Miranda Carnevali
Titular

011227
cg

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888

PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE
JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevedo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital*¹ ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes².

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB Nº 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **20/11/2018 12:20:17 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevedo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevedo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 1116463

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **19/11/2019 10:40:26 (hora local)**.

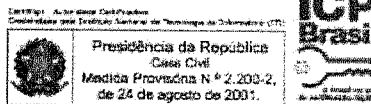
¹**Código de Autenticação Digital:** 54161911181030560060-1

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

J005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b07a0730a1f3d0729898d8cae4fda7694a21e2fc00d210f09fd32f93a5f6ac5927f9c04f99dbfbc738ae9079740a3142545b44fc65d71ad7a771c5184c711d9



Handwritten signatures and initials, including a circled '20' and other illegible marks.

011228
cg

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELONATO DE NOTAS - Código CNJ 06.870-0
R. Francisco de Sales Pessoa, 115F - Bairro Dos Estados - Jd. Paraíso - CEP 81220-000 - Curitiba - PR - Fone: (41) 3244-5841

Autenticação Digital
De acordo com os artigos 1º, 2º e 7º inc. V 8º, 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

Cód. Autenticação: 54161611181615320666-1; Data: 16/11/2018 16:23:37

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AHS78526-59J6;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valber de Miranda Cavalcanti
Titular Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>



CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA
IDENTIDADE PROFISSIONAL DE FARMACÊUTICO

Inscrição nº 13646 Em 28/09/01
 Portador: THOMAS MARINHO WOLF
 Filiação: Carlos Heinz Wolf
Maria Salete Wolf
 Data Nasc: 12/04/80 Nacionalidade Brasileira
 Naturalidade São Paulo - SP
 Diplomado pela Universidade Tuiuti do
Paraná - UTP Em 11/09/01
 Fator Rh Positivo Gr. Sangüíneo "A"

A presente Cédula é válida como prova de Identidade, para qualquer efeito, de acordo com art. 1º da Lei nº 6.206/75



Fotografia Direta



Assinatura do Portador
Thomas M. Wolf
 Presidente do Regional
 Local e data da Expedição
Curitiba, 29 de novembro de 2002

R.G. nº	SSP/ER
6.274.760-9	
C.P.F./M.F. nº	033.952.739-03
Título de Eleitor nº	0741.149.506-71
Zona	178
Ser. 248	
Certificado Militar nº	1E001362732-1

SECRETARIA DE AGRICULTURA, Pecuária e Pesca

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

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888

PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE
JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital*¹ ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes².

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB Nº 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **20/11/2018 12:20:55 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 1116195

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **16/11/2019 16:23:38 (hora local)**.

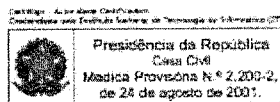
¹**Código de Autenticação Digital:** 54161611181615320666-1

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

J005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b07a0730a1f3d0729898d8cae4fda7694adb10751e7507b33eccf51913e21f8d37f9c04f99dbfbc738ae9079740
a314b0c047cc4a3dfa619c1a486964827e5



Presidência da República
Casa Civil
Medida Provisória nº 2.200-2,
de 28 de agosto de 2001.



1/1
Handwritten signatures and initials.

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos, para fins de participação em processos licitatórios, que a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI.**, CNPJ Nº: **13.485.130/0001-03**, com sede na Avenida Maringá, nº 3592, Bairro Atuba, CEP 83326-112, na cidade de Pinhais, estado do Paraná, está inscrita em nosso quadro de fornecedores de medicamentos, cumprindo assim com as obrigações contratuais, sendo que nada consta até a presente data que possa desaboná-la.

O presente atestado foi emitido atendendo à solicitação da empresa em questão, para fins de Licitações Públicas Municipais, Estaduais e Federais.

Por ser expressão da verdade, firmamos o presente nesta data.

Curitiba, 17 de setembro de 2018.

Monique Bastos de Brito
Chefe Unid. Almoxarifado
Matrícula : 2391235

Monique Bastos de Brito
Chefe da unidade de Almoxarifado
Matrícula nº 2391235

****Validade deste atestado: 90 dias (desde que a referida empresa continue dentro das mesmas condições de habilitação)**



Unidade de Abastecimento
(041) 3365 7970
uab@hc.ufpr.br

1/1

Handwritten signatures and initials in the bottom right corner.

011231
aj

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888

PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
<http://www.azevedobastos.not.br>
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital*¹ ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes².

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB Nº 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-Y1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **02/10/2018 09:25:20 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 1082745

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **25/09/2019 09:35:47 (hora local)**.

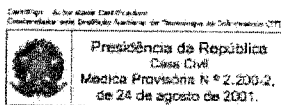
¹**Código de Autenticação Digital:** 54162509180927370342-1

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

0005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b1d9df9ad81b4ac0b338d7968c1bcc981187e97153fad7e4ec42902bc365d45bc7f9c04f99dbfbc738ae9079740a314969e88d8ffa039b9e92c1418224ac1cf



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

RECEBEXOS DE PHARMA LOG PROD FARM LTDA - CNPJ: 13.485.130/0001-03 OS PRODUTOS E/OU SERVIÇOS CONSTANTES DA NOTA ELETRÔNICA INDICADA
 DATA DE RECEBIMENTO
 IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR:

Handwritten signatures and initials.



DANE
 DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA
 0 - ENTRADA
 1 - SAÍDA
Nº 14514
SÉRIE 1
FL 1/1

AVENIDA MARINGA, 3592 - VILA PERNEIRA
 PINHAIS - PR
 CEP: 83.326-010 - Fone: (41) 3072-8013

CHAVE DE ACESSO
4117 0713 4851 3000 0103 5500 1000 0145 1411 0302 2633

CONSULHA DE AUTENTICIDADE NO PORTAL NACIONAL DA NF-E
 WWW.NFE.FAZENDA.GOV.BR/FORTAL OU NO SITE DA SEFAZ AUTORIZADORA

PROTEÇÃO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
141170113787316 17/07/2017 18:09:12
 INSCRIÇÃO ESTADUAL DO SUBSTITUTO TRIBUTÁRIO
9047408536

CNPJ/CPF
75.095.679/0002-20
 DATA EMISSÃO
17/07/2017

RAÍZAO / DISTRITO
CENTRO
 CEP
80.060-900
 DATA DE ENTRADA / SAÍDA
17/07/2017
 HORA DE ENTRADA / SAÍDA
18:09:00

VALOR DE CÁLCULO DO ICMS
13.160,00
 VALOR DO ICMS
0,00
 VALOR TOTAL DOS PRODUTOS
13.160,00

VALOR DO FRETE
0,00
 VALOR TOTAL DA NOTA
13.160,00

PHARMA LOG
PROD FARM LTDA

INSCRIÇÃO ESTADUAL
9063904772

NATUREZA DA OPERAÇÃO
VENDAS MERC. SEM SUBST. TRIB.
 CRI (Código de Regime Tributário)
3 - Regime Normal

NOME / RAZÃO SOCIAL
HOSP CLIN UNIV FEDERAL DO PR

ENDEREÇO
R GENERAL CARNEIRO, 181
 MUNICÍPIO
CURTIBA
 UF
PR
 PAÍS
BRASIL

BASE DE CÁLCULO DO ICMS
2.368,80
 VALOR DO ICMS
0,00
 VALOR DO FRETE
0,00
 VALOR DO SEGURO
0,00
 VALOR TOTAL
2.368,80

OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS
0,00
 VALOR DO IPI
0,00
 VALOR TOTAL DA NOTA
2.368,80

PLACA DO VEÍCULO
0 - Emitente
 CNPJ/CPF
0 - Emitente

QUANTIDADE
2
 MARCA
Caixa
 ESPÉCIE
LEITE

NUMERAÇÃO
250/0841838
 NCM/SH
259,95 30042073
 PNC
259,95 30042073

VALOR UNITÁRIO
188,00
 VALOR TOTAL
188,00
 VALOR ICMS
13.160,00
 VALOR ICMS
13.160,00
 VALOR ICMS
18,00

011232
 CG

CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS 1º OFÍCIO DE REGISTRO CIVIL DAS PESSOAS NATURAIS
E TABELIONATO DE NOTAS - Código: CNJ 08.076-3
R. Presidente Epitácio Pessoa, 145 - Paraíso das Escadas - João Pinheiro - CEP 86340-000 - Curitiba - PR - Tel: (41) 3341-5404 - Fax: (41) 3341-5404

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 verdade. Dou fé.

Cód. Autenticação: 54162203181723270288-1; Data: 22/03/2018 17:28:26

Selo Digital de Fiscalização Tipo Normal C: AGR03742-D1F2;
Valor Total do Ato: R\$ 4,23

Bel. Valber de Miranda Cavalcanti
Titular
Confira os dados do ato em: <https://selodigital.tjpb.jus.br>



PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO
Secretaria da Saúde

011233
cg

ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

Atestamos para os devidos fins que a empresa PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA, com sede a Rua Marialva, nº 441 B – Emiliano Pernetta, Pinhais - Paraná, inscrita no CNPJ nº 13.485.130/0001-03, Inscrição estadual nº 90.639.047-72, é nossa fornecedora de medicamentos, tendo cumprido os prazos de entrega e demais solicitações, sendo que até o presente momento nada consta que a desabone.

O presente atestado tem validade por 01 (um) ano, a contar da data da sua emissão.

Por ser verdade firmamos o presente.

Curitiba, 22 de novembro de 2.017

Atenciosamente,

Marise do Carmo P. Machado
Marise do Carmo P. Machado
CORECON-PR nº 4934-4
Chefe da DVOSP/CEMEPAR

CENTRO DE MEDICAMENTOS DO PARANÁ - CEMEPAR
Av. Prof. Lothário Meissner, 350 - Jardim Botânico - Curitiba/PR - CEP 80.210-170
Fone (41) 3360-6700 Fax (41) 3360-6703



(Handwritten initials and signatures)

011234
cg

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888

PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE
JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
<http://www.azevedobastos.not.br>
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital*¹ ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes².

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB Nº 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-X1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **27/03/2018 10:06:51 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 942586

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **22/03/2019 17:43:09 (hora local)**.

¹**Código de Autenticação Digital:** 54162203181723270288-1

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ N° 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

0005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b786a5c9a04ce267f46da2a799446ccf4debb2446a9efa4c008d9af07b49209127f9c04f99dbfbc738ae9079740a31440482d331aad5fd4b545d59e10b7cf54



Handwritten signatures and initials.



HARMA LOG PROD FARM LTDA
 AVENIDA MARINGA, 3592 - VILA PERNEIRA
 PINHAIS - PR
 CEP: 83.326-010 - Fone: (41) 3072-8013

DANI
 DOCUMENTO AUXILIAR
 DA NOTA FISCAL
 ELETRÔNICA
 0 - ENTRADA
 1 - SAÍDA
 N° 14782
 SÉRIE 1
 FL 1/1

CHAVE DE ACESSO
 4117 0813 4851 3000 0103 5500 1000 0147 8216 7794 7707

CONSULTA DE AUTENTICIDADE NO PORTAL NACIONAL DA NF-E
 WWW.NEF.FAZENDA.GOV.BR/PORTAL OU NO SITE DA SREAF AUTORIZADORA

PROTÓTIPO DE AUTORIZAÇÃO DE USO
 141170124026112 02/08/2017 18:08:50
 INSCRIÇÃO ESTADUAL DO SUBSTITUTO TRIBUTÁRIO
 CNPJ/CPF
 9047408536 13.485.130/0001-03

INSCRIÇÃO ESTADUAL
 9063904772
 FUNDO ESTADUAL DE SAÚDE PR
 R PIQUIRI, 170
 CURITIBA
 UF PR PAÍS BRASIL
 CEP 80.230-140
 DATA EMISSÃO 02/08/2017
 DATA DE ENTRADA / SAÍDA 02/08/2017
 HORA ENTRADA / SAÍDA 18:09:00

BASE DE CÁLCULO DO ICMS 0,00
 VALOR DO ICMS 0,00
 VALOR DO FRETE 0,00
 VALOR DO SEGURO 0,00
 VALOR DO FRETE POR CONTA 0,00
 OUTRAS DESPESAS ACRÉDITAS 0,00
 FRETE POR CONTA 0 - Emitente
 MUNICÍPIO

VALOR TOTAL DOS PRODUTOS 303.600,00
 VALOR TOTAL DA NOTA 303.600,00
 PLACA DO VEÍCULO UF PLACA CNPJ/CPF
 INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE 184
 MARCA LEITE
 DESCRIÇÃO DOS PRODUTOS / SERVIÇOS
 94638 REQUINOL 400MG 30CPN REV (HOSP)
 Desc: 0.00 Desc: 0.00 - I. POSITIVO

VALOR UNITÁRIO 34,50
 VALOR TOTAL 303.600,00
 VALOR ICMS 34,50
 VALOR ICMS ALÍQ ICMS SF

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES
 PE.230/2016-NE: 715789-2 ENTREGA-IV. PREF. LOTHARIO WEISSNER, 350-JARDIM BOTANICO-CURITIBA/PR- BANCO DO BRASIL 001 - AG: 3406-1 - C/C: 5937-4 (PHARMA LOG)

RECEBEMOS DE PHARMA LOG PROD FARM LTDA - CNPJ 13.485.130/0001-03 OS PRODUTOS E/OU SERVIÇOS CONSTATADOS NA NOTA ELETRÔNICA INDICADA
 IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR:
 DATA DE RECEBIMENTO

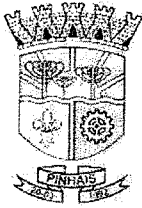
RECEBEMOS DE PHARMA LOG PROD FARM LTDA - CNPJ 13.485.130/0001-03 OS PRODUTOS E/OU SERVIÇOS CONSTATADOS NA NOTA ELETRÔNICA INDICADA
 IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR:
 DATA DE RECEBIMENTO

011235
 CG

NF-e emitida pelo Oduy-APP - <http://www.ouduy.com.br>

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

011236
cg



PREFEITURA MUNICIPAL DE PINHAIS
ESTADO DO PARANÁ



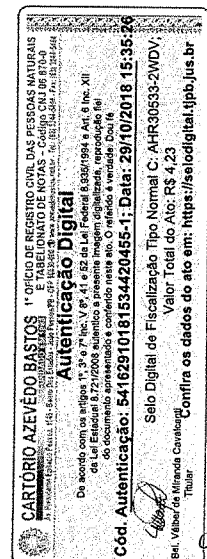
ATESTADO DE CAPACIDADE TÉCNICA

A Prefeitura Municipal de Pinhais, CNPJ 95.423.000/0001-00, sito a Rua Wanda dos Santos Mallmann, nº 536, CEP 83.323-400, Tel.: (41) 3912-5315, Centro, cidade de Pinhais/PR, através de sua Secretária de Saúde, Sra. Adriane da Silva Jorge Carvalho, **ATESTA** para os devidos fins que a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACÊUTICOS EIRELI**, inscrita no CNPJ 13.485.130/0001-03, localizada na Av. Maringá, 3592, Atuba- Pinhais-PR, fornece para esta Secretaria **Medicamentos em geral**.

Informamos que a empresa executa satisfatoriamente todas as normas exigidas nos editais/contratos, demonstrando plena capacidade técnica, cumprindo com os compromissos contratuais.

Pinhais, 22 de outubro de 2018.

ADRIANE DA SILVA JORGE CARVALHO
Secretária Municipal de Saúde



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
ESTADO DA PARAÍBA
CARTÓRIO AZEVEDO BASTOS
FUNDADO EM 1888

011237
cg

PRIMEIRO REGISTRO CIVIL DE NASCIMENTO E ÓBITOS E PRIVATIVO DE CASAMENTOS, INTERDIÇÕES E TUTELAS DA COMARCA DE
JOÃO PESSOA

Av. Epitácio Pessoa, 1145 Bairro dos Estados 58030-00, João Pessoa PB
Tel.: (83) 3244-5404 / Fax: (83) 3244-5484
http://www.azevedobastos.not.br
E-mail: cartorio@azevedobastos.not.br



DECLARAÇÃO DE SERVIÇO DE AUTENTICAÇÃO DIGITAL

O Bel. Válber Azevêdo de Miranda Cavalcanti, Oficial do Primeiro Registro Civil de Nascimentos e Óbitos e Privativo de Casamentos, Interdições e Tutelas com atribuição de autenticar e reconhecer firmas da Comarca de João Pessoa Capital do Estado da Paraíba, em virtude de Lei, etc...

DECLARA para os devidos fins de direito que, o documento em anexo identificado individualmente em cada *Código de Autenticação Digital*¹ ou na referida sequência, foi autenticados de acordo com as Legislações e normas vigentes².

DECLARO ainda que, para garantir transparência e segurança jurídica de todos os atos oriundos dos respectivos serviços de Notas e Registros do Estado da Paraíba, a Corregedoria Geral de Justiça editou o Provimento CGJPB Nº 003/2014, determinando a inserção de um código em todos os atos notoriais e registrais, assim, cada Selo Digital de Fiscalização Extrajudicial contém um código único (por exemplo: **Selo Digital: ABC12345-X1X2**) e dessa forma, cada autenticação processada pela nossa Serventia pode ser confirmada e verificada tantas vezes quanto for necessário através do site do Tribunal de Justiça do Estado da Paraíba, endereço <http://corregedoria.tjpb.jus.br/selo-digital/>

A autenticação digital do documento faz prova de que, na data e hora em que ela foi realizada, a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** tinha posse de um documento com as mesmas características que foram reproduzidas na cópia autenticada, sendo da empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** a responsabilidade, única e exclusiva, pela idoneidade do documento apresentado a este Cartório.

Esta DECLARAÇÃO foi emitida em **31/10/2018 09:37:11 (hora local)** através do sistema de autenticação digital do Cartório Azevêdo Bastos, de acordo com o Art. 1º, 10º e seus §§ 1º e 2º da MP 2200/2001, como também, o documento eletrônico autenticado contendo o Certificado Digital do titular do Cartório Azevêdo Bastos, poderá ser solicitado diretamente a empresa **PHARMA LOG PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA** ou ao Cartório pelo endereço de e-mail autentica@azevedobastos.not.br

Para informações mais detalhadas deste ato, acesse o site <https://autdigital.azevedobastos.not.br> e informe o *Código de Consulta desta Declaração*.

Código de Consulta desta Declaração: 1104901

A consulta desta Declaração estará disponível em nosso site até **29/10/2019 15:35:27 (hora local)**.

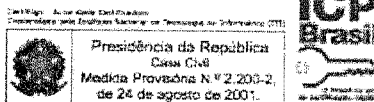
¹**Código de Autenticação Digital:** 54162910181534420455-1

²**Legislações Vigentes:** Lei Federal nº 8.935/94, Lei Federal nº 10.406/2002, Medida Provisória nº 2200/2001, Lei Federal nº 13.105/2015, Lei Estadual nº 8.721/2008, Lei Estadual nº 10.132/2013 e Provimento CGJ Nº 003/2014.

O referido é verdade, dou fé.

CHAVE DIGITAL

005b1d734fd94f057f2d69fe6bc05b3830e6753930e8d97f65cf69fcd072382fc1dbf25d5ec3483a2d38159afd63387fbc9c04f99dbfbc738ae9079740a314398c83a2138a95b3812b86571689053d



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

011238
89

RECEBEMOS DE PHARMA LOG PROD FARM LTDA - CNPJ 13.485.130/0001-03 OS PRODUTOS E/OU SERVIÇOS CONSTANTES DA NOTA ELETRÔNICA INDICADA
DATA DE RECEBIMENTO
IDENTIFICAÇÃO E ASSINATURA DO RECEBEDOR:



PHARMA LOG PROD FARM LTDA
DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA
0 - ENTRADA
1 - SAÍDA

DANI
DOCUMENTO AUXILIAR DA NOTA FISCAL ELETRÔNICA
1

Nº 14687
SÉRIE 1
FL 1/2

AVENIDA MARINGÁ, 3592 - VILA PERNETA
PINHAIS - PR
CEP: 83.326-010 - Fone: (41) 3072-8013

4117 0713 4851 3000 0103 5500 1000 0146 8710 1570 3924

CONSULTA DE AUTENTICIDADE NO PORTAL NACIONAL DA NF-E
WWW.NF-E.FAZENDA.GOV.BR/PORTAL OU NO SITE DA SEFAZ AUTORIZADORA

NATUREZA DA OPERAÇÃO
VENDAS MERC. SEM SUBST. TRIB.
3 - Regime Normal

INSCRIÇÃO ESTADUAL 9063904772

INSCRIÇÃO ESTADUAL DO SUBSTITUTO TRIBUTÁRIO 9047408536

PROTOCOLO DE AUTORIZAÇÃO DE USO 141170118668908 25/07/2017 18:06:49

CHAVE DE ACESSO 4117 0713 4851 3000 0103 5500 1000 0146 8710 1570 3924

CNPJ/CPF 13.485.130/0001-03

CNPJ/CPF 95.423.000/0001-00 DATA EMISSÃO 25/07/2017

BARRIDO / DISTRITO ESTANCIA PINHAIS DATA DE ENTRADA / SAÍDA 25/07/2017

MUNICÍPIO PINHAIS INSCRIÇÃO ESTADUAL 83.323-200 HORA ENTRADA / SAÍDA 18:07:00

UF PR VALOR DE ICMS 734,65 VALOR TOTAL DOS PRODUTOS 4.164,57

DESCONTO 0,00 OUTRAS DESPESAS ACESSÓRIAS 83,28 VALOR TOTAL DA NOTA 4.081,29

VALOR DO FRETE 0,00 PRETÉRITO POR CONTA 0,00 PLACA DO VEÍCULO UF PLACA CNPJ/CPF

INSCRIÇÃO ESTADUAL 0 - Emitente MUNICÍPIO INSCRIÇÃO ESTADUAL

QUANTIDADE 2 UNIDADE Caixa

INSCRIÇÃO 25070847810 PESO LÍQUIDO 2,255

CÓD. PROD.	DESCRIÇÃO DOS PRODUTOS / SERVIÇOS	QTD / VALIDADE	FNC	NCM/SH	CST	CEP	UNID.	VALOR UNITÁRIO C/ST	VALOR UNITÁRIO	QUANT	VALOR ICMS	BC CALC ICMS	VALOR ICMS	VALOR ICMS ALÍQ ICMS
280291	APRESOLINA 50MG 20BRG - HIDRALAZINA	1704885 - 6 - 08/2018 1707990 - 3 - 08/2018	9,22	30049069	900	5102	CX	6,54	6,67	9	58,83	60,03	10,59	18,00
955929	Descal:2.00 Desci:0.00 - I.POSITIVO													
863963	ARISTAB 15MG 30CPR (C1)	1705728 - 2 - 03/2019	656,54	30049069	900	5102	CX	465,41	474,91	2	930,82	949,82	167,55	18,00
863963	RENICAR 40MG 30CPR REV - OLMEASTANA	170263 - 2 - 03/2019	55,60	30049079	900	5102	CX	39,41	40,22	2	78,83	80,44	14,19	18,00
946534	CAPILAREMA 75MG 60CPR - AMINOPTONA	DR06 - 2 - 05/2019	77,43	30049039	900	5102	CX	56,96	58,12	2	116,24	116,24	20,51	18,00
845539	DRNTI 20MG 28CPR (C1) - CITICOPRAM	17010183 - 4 - 01/2019	58,06	30049059	900	5102	CX	41,16	42,00	4	168,00	164,64	29,64	18,00
974498	ELIQUIS 2,5MG 60CPR REV	AAW00019 - 1 - 06/2018	283,32	30049069	300	5102	CX	200,99	205,09	1	36,18	205,09	36,18	18,00
963623	FLAVENOS 500MG 60CPR REV - DIOSMINA-HIEP	1017408 - 6 - 04/2019	108,17	30049039	900	5102	CX	79,57	81,19	6	477,40	477,40	85,93	18,00
870560	GITMEPRIDA 4MG 30CPR - GPN FUOPAFARMA	482804 - 8 - 11/2018	70,15	30049079	900	5102	CX	49,73	50,74	8	397,80	405,92	71,60	18,00
268849	RETEMIC 5MG 60CPR - OXIBUTININA	16110259 - 2 - 11/2018	52,07	30049039	900	5102	CX	38,30	39,08	2	78,16	78,16	13,79	18,00
279609	TRILEPTAL 500P PED 6% 100ML 25ER (C1)	H7648 - 4 - 10/2018	59,38	30049069	900	5102	FR	47,83	43,79	4	170,09	170,09	30,62	18,00
997692	VENIAXIN 150MG 30CAPS (C1) - VENIAXINA	495765 - 4 - 11/2018	110,84	30049039	900	5102	CX	78,58	80,18	4	314,31	320,72	56,58	18,00
938654	VESSICARE 10MG 30CPR REV - SOLIFENACINA	1681304 - 2 - 10/2018	195,12	30049069	300	5102	CX	143,53	146,46	2	287,06	292,92	51,67	18,00
951188	XARILTO 20MG 28CPR REV-RIVAROXANA	PXHR824 - 4 - 07/2019	262,96	30049079	300	5102	CX	187,83	191,66	4	751,31	766,64	135,24	18,00

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES
NO EMPENHO: 5384/2017 PF: NO 96/2016 ARP NO 258/2016 PED A2 NO 47 - BANCO ITAU 341 AG: 3702 0 - C/C: 20525-7 ENTREGA: SMS RUA GULLHERME WEISS 500 - ESTANCIA PINHAIS/PR

RESERVADO AO FISCAL

Registro
item #11239
cg

Consultas Medicamentos Medicamentos

Detalhe do Produto: FLORATE

Nome da Empresa	NOVARTIS BIOCIENTIAS	CNPJ	56.994.502/0001-30	Autorização	1.00.068-5
Detentora do Registro	S.A.				
Processo	25351.659623/2012-58	Categoria Regulatória		Data do registro	28/10/2013
Nome Comercial	FLORATE	Registro	100681096	Vencimento do Registro	05/2019
Princípio Ativo	ACETATO DE FLUORMETOLONA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES TOPICO OFTALMOLOGICO SIMPLES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas



Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1006810960014	SUSPENSAO OFTALMICA	28/10/2013	24 meses
Princípio Ativo	ACETATO DE FLUORMETOLONA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - Frasco goteador de plástico opaco Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Novartis Biociências S.A. - 56.994.502/0017-05 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	OFTALMOLOGICA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	-				
Apresentação fracionada	Não				

Voltar

*Registro
item 8
011240
cg*

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: PROVERA

Nome da Empresa	WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	61.072.393/0001-33	Autorização	1.02.110-1
Processo	25351.097982/2017-04	Categoria Regulatória		Data do registro	17/07/2017
Nome Comercial	PROVERA	Registro	121100400	Vencimento do Registro	01/2019
Princípio Ativo	ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	PROGESTAGENOS SIMPLES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 05 ATIVA	1211004000017	COMPRIMIDO SIMPLES	17/07/2017	36 meses

Princípio Ativo ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Complemento Diferencial da Apresentação -

- Embalagem
- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
 - Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

- Local de Fabricação
- PFIZER ITALIA S.R.L. - - ITÁLIA

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição -

Destinação -

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1211004000025	COMPRIMIDO SIMPLES	17/07/2017	36 meses

Princípio Ativo ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Complemento Diferencial da Apresentação -

- Embalagem
- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
 - Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

- Local de Fabricação
- PFIZER ITALIA S.R.L. - - ITÁLIA

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição -

Destinação -

Apresentação fracionada Não

(Handwritten signatures and initials)



Registro
item 11

011241

09

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

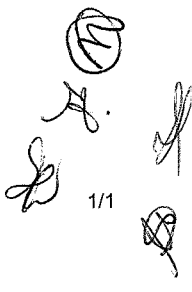
Detalhe do Produto: ACETATO DE PREDNISOLONA

Nome da Empresa	NOVARTIS BIOCIENCIAS	CNPJ	56.994.502/0001-30	Autorização	1.00.068-5
Detentora do Registro	S.A				
Processo	25351.662812/2012-15	Categoria Regulatória		Data do registro	21/10/2013
Nome Comercial	ACETATO DE PREDNISOLONA	Registro	100681091	Vencimento do Registro	03/2022
Princípio Ativo	ACETATO DE PREDNISOLONA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES TOPICO OFTALMOLOGICO SIMPLES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS OPC CGT X 5 ML ATIVA	1006810910017	SUSPENSAO OFTALMICA	21/10/2013	24 meses
Princípio Ativo	ACETATO DE PREDNISOLONA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Novartis Biociências S.A. - 56.994.502/0017-05 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	TOPICA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				



Voltar



Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: TRANSAMIN

011242

Nome da Empresa	ZYDUS NIKKHO	CNPJ	05.254.971/0001-81	Autorização	1.05.651-0,
Detentora do Registro	FARMACÊUTICA LTDA				
Processo	25351.526479/2011-70	Categoria Regulatória		Data do registro	25/06/2012
Nome Comercial	TRANSAMIN	Registro	156510045	Vencimento do Registro	01/2022
Princípio Ativo	ÁCIDO TRANEXÂMICO			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTIFIBRINOLITICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	250 MG COM CT STR X 12 ATIVA	1565100450018	COMPRIMIDO SIMPLES	25/06/2012	24 meses
Princípio Ativo	ÁCIDO TRANEXÂMICO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - STRIP Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> QUIMICA FARMACEUTICA NIKKHO DO BRASIL LTDA - 33.517.558/0001-06 - RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	50 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML ATIVA	1565100450026	SOLUÇÃO INJETAVEL	25/06/2012	24 meses
Princípio Ativo	ÁCIDO TRANEXÂMICO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - AMPOLA DE VIDRO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> HYPOFARMA - INSTITUTO DE HYPODERMIA E FARMÁCIA LTDA - 17.174.657/0001-78 - RIBEIRÃO DAS NEVES - MG - BRASIL 				
Via de Administração	INTRAVENOSO				
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				



BRASIL

011243
CJ

Via de Administração	
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Voltar

Detalhe do Produto: SINERGEN

Nome da Empresa Detentora do Registro	BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA	CNPJ	53.162.095/0001- 06	Autorização	1.01.213-1
Processo	25000.053888/9917	Categoria Regulatória		Data do registro	02/05/2000
Nome Comercial	SINERGEN	Registro	112130218	Vencimento do Registro	05/2020
Princípio Ativo	BESILATO DE ANLODIPINO, MALEATO DE ENALAPRIL			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTI-HIPERTENSIVOS-ASSOCIACOES MEDICAMENTOSAS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 ATIVA	1121302180014	CAPSULA GELATINOSA DURA	02/05/2000	24 meses
Princípio Ativo	BESILATO DE ANLODIPINO MALEATO DE ENALAPRIL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - STRIP Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL I				
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				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 ATIVA	1121302180022	CAPSULA GELATINOSA DURA	02/05/2000	24 meses
Princípio Ativo	BESILATO DE ANLODIPINO MALEATO DE ENALAPRIL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - STRIP Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL I				
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				
Destinação	Comercial				

• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL 1

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

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 60 AFIVA	1121302180065	CAPSULA GELATINOSA DURA	02/05/2000	24 meses

Princípio Ativo BESILATO DE ANLODIPINO
MALEATO DE ENALAPRIL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem • Primária - STRIP
• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL 1

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

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 20 AFIVA	1121302180073	CAPSULA GELATINOSA DURA	02/05/2000	24 meses

Princípio Ativo BESILATO DE ANLODIPINO
MALEATO DE ENALAPRIL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem • Primária - STRIP
• Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL 1

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

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Via de Administração ORAL 1

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

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 ATIVA	1121302180111	CAPSULA GELATINOSA DURA	02/05/2000	24 meses

Princípio Ativo BESILATO DE ANLÓDIPINO
MALEATO DE ENALAPRIL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - STRIP
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL 1

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

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 ATIVA	1121302180121	CAPSULA GELATINOSA DURA	02/05/2000	24 meses

Princípio Ativo BESILATO DE ANLÓDIPINO
MALEATO DE ENALAPRIL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - STRIP
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL 1

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	5 MG + 20 MG CAP GEL DURA CT STR X 14 ATIVA	1121302180138	CAPSULA GELATINOSA DURA	02/05/2000	24 meses

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
16	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 30 CANCELADA OU CADUCA	1121302180162	CAPSULA GELATINOSA DURA	02/05/2000	24 meses

Princípio Ativo BESILATO DE ANLODIPINO
MALEATO DE ENALAPRIL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - STRIP
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação -

Via de Administração ORAL I

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

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
17	2,5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 ATIVA	1121302180170	CAPSULA GELATINOSA DURA	02/05/2000	24 meses

Princípio Ativo BESILATO DE ANLODIPINO
MALEATO DE ENALAPRIL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - STRIP
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL I

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

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não



Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	5 MG + 10 MG CAP GEL DURA CT STR X 7 ATIVA	1121302180189	CAPSULA GELATINOSA DURA	02/05/2000	24 meses

Princípio Ativo BESILATO DE ANLODIPINO
MALEATO DE ENALAPRIL

Complemento Diferencial da Apresentação -

Registro
item 114

Detalhe do Produto: ATROVENT

Nome da Empresa	BOEHRINGER INGELHEIM	CNPJ	60.831.658/0001-77	Autorização	1.00.367-8
Detentora do Registro	DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA.				
Processo	25991.003472/79	Categoria Regulatória		Data do registro	23/08/1996
Nome Comercial	ATROVENT	Registro	103670004	Vencimento do Registro	03/2020
Princípio Ativo	BROMETO DE IPRATRÓPIO			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	BRONCODILADORES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	AER DOSIF CT TB X 15 ML CANCELADA DO CADUCA	1036700040011	SOLUÇÃO COM PROPELENTE (AEROSOL)	23/08/1996	36 meses

Princípio Ativo

Complemento Diferencial da Apresentação AEROSOL DOSIFICADOR

Embalagem

- Primária - TUBO DE ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

Via de Administração INALATÓRIA

Conservação EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C)
NAO EXISTE CONSERVACAO NO SIVS

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	0,25 MG/ML SOL INAL CT FR VD AMB X 20 ML ATIVA	1036700040028	SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO	23/08/1996	36 meses

Princípio Ativo BROMETO DE IPRATRÓPIO

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA - 60.831.658/0021-10 - ITAPECERICA DA SERRA - SP - BRASIL

Via de Administração DÉRMICA (Aplicação Tópica)

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (TEMPERATURA ENTRE 15 E 30 GRAUS C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Via de Administração -

Conservação EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C)
NAO EXISTE CONSERVACAO NO SIVS

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	0,4 MG/ML AER DOSIF CT TB X 15 ML CANCELADA OU CADUCA	1036700040060	SOLUÇÃO COM PROPELENTE (AEROSOL)	23/08/1996	36 meses

Princípio Ativo BROMETO DE IPRATRÓPIO

Complemento Diferencial da Apresentação AEROSOL

Embalagem

- Primária - TUBO DE ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação -

Via de Administração -

Conservação EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C)
NAO EXISTE CONSERVACAO NO SIVS

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	0,250 MG/2 ML SOL INAL CT 10 FLAC MONODOSE X 2 ML CANCELADA OU CADUCA	1036700040079	INALANTES	23/08/1996	24 meses

Princípio Ativo BROMETO DE IPRATRÓPIO

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FLACONETE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA - 60.831.658/0021-10 - ITAPEKERICA DA SERRA - SP - BRASIL

Via de Administração INALATÓRIA

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	0,250 MG/2 ML SOL INAL CT 20 FLAC MONODOSE X 2 ML CANCELADA OU CADUCA	1036700040087	INALANTES	23/08/1996	24 meses

Princípio Ativo BROMETO DE IPRATRÓPIO



Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	0,300 MG/ML SOL NAS CT FR PLAS OPC SPRAY X 30 ML CANCELADA OU CABUCA	1036700040117	SOLUÇÃO NASAL	23/08/1996	24 meses
Princípio Ativo	BROMETO DE IPRATRÓPIO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO SPRAY Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA - 60.831.658/0021-10 - ITAPECERICA DA SERRA - SP - BRASIL 				
Via de Administração	DÉRMICA (Aplicação Tópica)				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	0,25 MG/ML SOL INAL CT FR VD AMB X 50 ML ATIVA	1036700040125	SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO	23/08/1996	36 meses
Princípio Ativo	BROMETO DE IPRATRÓPIO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA - 60.831.658/0021-10 - ITAPECERICA DA SERRA - SP - BRASIL 				
Via de Administração	INALATÓRIA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	20 MCG/DOSE AER DOSIF CT FR REFIL AÇO INOX X 10 ML ATIVA	1036700040133	SOLUÇÃO COM PROPELENTE (AEROSOL)	23/08/1996	36 meses
Princípio Ativo	BROMETO DE IPRATRÓPIO				
Complemento Diferencial da Apresentação	ATROVENT N				
Embalagem	-				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG -- ALEMANHA 				
Via de Administração	ORAL				

Registro
item 130
011251
cg

Detalhe do Produto: BUSONID

Nome da Empresa Detentora do Registro	BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	53.162.095/0001- 06	Autorização	1.01.213-1
Processo	25000.003986/9481	Categoria Regulatória		Data do registro	16/05/2002
Nome Comercial	BUSONID	Registro	112130173	Vencimento do Registro	09/2020
Princípio Ativo	BUDESONIDA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES TOP. SIMP. EXC. USO OFTALM.			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,05 MG/DOSE AER NASAL CT FR AL X 10 ML (200 DOSES) CANCELADA DE TABU CA	1121301730010	AEROSSOL NASAL	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> 3 M PHARMACEUTICALS - - ARGENTINA 				
Via de Administração	NASAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	0,05 MG/DOSE AER BUCAL CT FR AL X 5 ML (100 DOSES) ATIVA	1121301730029	AEROSSOL ORAL	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> 3 M PHARMACEUTICALS - - ARGENTINA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Via de Administração NASAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	0,25 MG/ML SUS P/NEBUL CT 20 FR VD AMB X 2 ML CANCELADA OU CADUCA	1121301730088	SUSPENSAO PARA INALAÇÃO	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- 3 M PHARMACEUTICALS -- ARGENTINA

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	0,25 MG/ML SUS P/NEBUL CT FR VD AMB X 2 ML CANCELADA OU CADUCA	1121301730096	SUSPENSAO PARA INALAÇÃO	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- 3 M PHARMACEUTICALS -- ARGENTINA

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	0,50 MG/ML SUS P/NEBUL CT FR VD AMB X 2 ML CANCELADA OU CADUCA	1121301730101	SUSPENSAO PARA INALAÇÃO	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 C/INAL ATIVA	1121301730134	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL
- CIPLA LTD. - L.B.S. MARG - ÍNDIA
- LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A - Av. Miralcampo - ESPANHA

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 ATIVA	1121301730142	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL
- CIPLA LTD. - L.B.S. MARG - ÍNDIA
- LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A - Av. Miralcampo - ESPANHA

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 C/INAL ATIVA	1121301730150	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 C/INAL CANCELADA OU CABUCA	1121301730185	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL
- CIPLA LTD. - L.B.S. MARG - ÍNDIA
- LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A - Av. Miralcampo - ESPANHA

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
19	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 30 C/INAL CANCELADA OU CADECA	1121301730193	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL
- CIPLA LTD. - L.B.S. MARG - ÍNDIA
- LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A - Av. Miralcampo - ESPANHA

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
21	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 30 CANCELADA OU CADECA	1121301730215	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
24	50 MCG/DOSE SUS AQUOSA NASAL CT FR PLAS OPC X 10 ML (200 DOSES) CANCELADA QUADRICAM	1121301730241	SUSPENSAO NASAL	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração NASAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
25	100 MCG/DOSE SUS AQUOSA NASAL CT FR PLAS OPC X 10 ML (200 DOSES) CANCELADA QUADRICAM	1121301730258	SUSPENSAO NASAL	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração NASAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
26	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 STIVA	1121301730266	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
29	32 MCG/ DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES) ATIVA	1121301730290	SUSPENSÃO NASAL	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração NASAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
30	64 MCG/DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES) ATIVA	1121301730304	SUSPENSÃO NASAL	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração NASAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
31	32 MCG/ DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML (60 DOSES) ATIVA	1121301730312	SUSPENSÃO NASAL	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

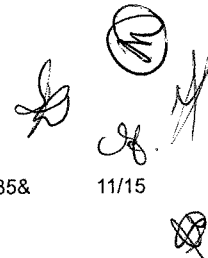
Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL



Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação -

Via de Administração NASAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
35	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 CANCELADA DE CAPUCA	1121301730355	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
36	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 C/INAL CANCELADA DE CAPUCA	1121301730363	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

011258

cg

Via de Administração	INALANTES
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
40	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 C/INAL ATIVA	1121301730401	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Embalagem

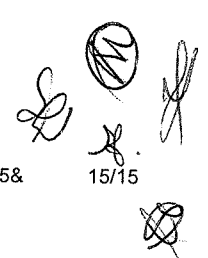
- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL



Via de Administração	INALANTES
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Voltar



Registro
item 131011259
eg

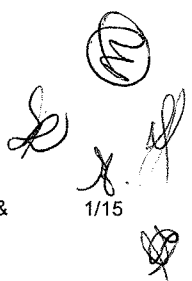
Detalhe do Produto: BUSONID

Nome da Empresa	BIOSINTÉTICA	CNPJ	53.162.095/0001-06	Autorização	1.01.213-1
Detentora do Registro	FARMACÉUTICA LTDA				
Processo	25000.003986/9481	Categoria Regulatória		Data do registro	16/05/2002
Nome Comercial	BUSONID	Registro	112130173	Vencimento do Registro	09/2020
Princípio Ativo	BUDESONIDA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES TOP. SIMP. EXC. USO OFTALM.			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
1	0,05 MG/DOSE AER NASAL CT FR. AL X 10 ML (200 DOSES) CANCELADA OU CAPUCA	1121301730010	AEROSSOL NASAL	16/05/2002	24 meses
	Princípio Ativo		BUDESONIDA		
	Complemento Diferencial da Apresentação		-		
	Embalagem		<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 		
	Local de Fabricação		3 M PHARMACEUTICALS - - ARGENTINA		
	Via de Administração		NASAL		
	Conservação		CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ		
	Restrição de prescrição		Venda sob Prescrição Médica		
	Destinação		Comercial		
	Apresentação fracionada		Não		

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
2	0,05 MG/DOSE AER BUCAL CT FR. AL X 5 ML (100 DOSES) APIVA	1121301730029	AEROSSOL ORAL	16/05/2002	24 meses
	Princípio Ativo		BUDESONIDA		
	Complemento Diferencial da Apresentação		-		
	Embalagem		<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 		
	Local de Fabricação		3 M PHARMACEUTICALS - - ARGENTINA		
	Via de Administração		ORAL		
	Conservação		EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ		
	Restrição de prescrição		Venda sob Prescrição Médica		
	Destinação		Comercial		
	Apresentação fracionada		Não		



Via de Administração	NASAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	0,25 MG/ML SUS P/NEBUL CT 20 FR VD AMB X 2 ML CANCELADA DE CADUCA	1121301730088	SUSPENSAO PARA INALAÇÃO	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • 3 M PHARMACEUTICALS - - ARGENTINA

Via de Administração	INALANTES
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	0,25 MG/ML SUS P/NEBUL CT FR VD AMB X 2 ML CANCELADA DE CADUCA	1121301730096	SUSPENSAO PARA INALAÇÃO	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • 3 M PHARMACEUTICALS - - ARGENTINA

Via de Administração	INALANTES
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	0,50 MG/ML SUS P/NEBUL CT FR VD AMB X 2 ML CANCELADA DE CADUCA	1121301730101	SUSPENSAO PARA INALAÇÃO	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 C/INAL ATIVA	1121301730134	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL CIPLA LTD. - L.B.S. MARG - ÍNDIA LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A - Av. Miralcampo - ESPANHA 				
Via de Administração	INALANTES				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 ATIVA	1121301730142	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL CIPLA LTD. - L.B.S. MARG - ÍNDIA LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A - Av. Miralcampo - ESPANHA 				
Via de Administração	INALANTES				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 C/INAL ATIVA	1121301730150	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS				

cg

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 C/INAL CANCELADA OU CABEÇA	1121301730185	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL CIPLA LTD. - L.B.S. MARG - ÍNDIA LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A - Av. Miralcampo - ESPANHA 				
Via de Administração	INALANTES				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
19	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 30 C/INAL CANCELADA OU CABEÇA	1121301730193	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL CIPLA LTD. - L.B.S. MARG - ÍNDIA LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A - Av. Miralcampo - ESPANHA 				
Via de Administração	INALANTES				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
21	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 30 CANCELADA OU CABEÇA	1121301730215	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
24	50 MCG/DOSE SUS AQUOSA NASAL CT FR PLAS OPC X 10 ML (200 DOSES) CANCELADA DE CABUCA	1121301730241	SUSPENSAO NASAL	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração NASAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
25	100 MCG/DOSE SUS AQUOSA NASAL CT FR PLAS OPC X 10 ML (200 DOSES) CANCELADA DE CABUCA	1121301730258	SUSPENSAO NASAL	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração NASAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
26	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 ATIVA	1121301730266	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da BUSONID CAPS

eg

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
29	32 MCG/ DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES) <small>ATIVA</small>	1121301730290	SUSPENSAO NASAL	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração NASAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
30	64 MCG/DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES) <small>ATIVA</small>	1121301730304	SUSPENSAO NASAL	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração NASAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
31	32 MCG/ DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML (60 DOSES) <small>ATIVA</small>	1121301730312	SUSPENSAO NASAL	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

cg

Complemento Diferencial da
Apresentação

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

Via de Administração

NASAL

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
35	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 CANCELADA OI CADULA	1121301730355	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo

BUDESONIDA

Complemento Diferencial da
Apresentação

BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração

INALANTES

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
36	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 C/INAL CANCELADA OI CADULA	1121301730363	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo

BUDESONIDA

Complemento Diferencial da
Apresentação

BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração

INALANTES

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

cg

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
40	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 C/INAL <small>ATDA</small>	1121301730401	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE



Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Voltar

Detalhe do Produto: BUSONID

Nome da Empresa Detentora do Registro	BIOSINTÉTICA FARMACÉUTICA LTDA	CNPJ	53.162.095/0001- 06	Autorização	1.01.213-1
Processo	25000.003986/9481	Categoria Regulatória		Data do registro	16/05/2002
Nome Comercial	BUSONID	Registro	112130173	Vencimento do Registro	09/2020
Princípio Ativo	BUDESONIDA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES TOP. SIMP. EXC. USO OFTALM.			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	0,05 MG/DOSE AER NASAL CT FR AL X 10 ML (200 DOSES) CANCELADA DE TABULA	1121301730010	AEROSOL NASAL	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> 3 M PHARMACEUTICALS - - ARGENTINA 				
Via de Administração	NASAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	0,05 MG/DOSE AER BUCAL CT FR AL X 5 ML (100 DOSES) ATIVA	1121301730029	AEROSOL ORAL	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> 3 M PHARMACEUTICALS - - ARGENTINA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	EVITAR CALOR EXCESSIVO (TEMPERATURA SUPERIOR A 40 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Via de Administração NASAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	0,25 MG/ML SUS P/NEBUL CT 20 FR VD AMB X 2 ML CANCELADA DE CABUCA	1121301730088	SUSPENSAO PARA INALACAO	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- 3 M PHARMACEUTICALS -- ARGENTINA

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
9	0,25 MG/ML SUS P/NEBUL CT FR VD AMB X 2 ML CANCELADA DE CABUCA	1121301730096	SUSPENSAO PARA INALACAO	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- 3 M PHARMACEUTICALS -- ARGENTINA

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
10	0,50 MG/ML SUS P/NEBUL CT FR VD AMB X 2 ML CANCELADA DE CABUCA	1121301730101	SUSPENSAO PARA INALACAO	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo

9

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 C/INAL ATIVA	1121301730134	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL CIPLA LTD. - L.B.S. MARG - ÍNDIA LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A - Av. Miralcampo - ESPANHA 				
Via de Administração	INALANTES				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
14	200 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 ATIVA	1121301730142	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL CIPLA LTD. - L.B.S. MARG - ÍNDIA LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A - Av. Miralcampo - ESPANHA 				
Via de Administração	INALANTES				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
15	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 C/INAL ATIVA	1121301730150	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	BUSONID CAPS				

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
18	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 C/INAL CANCELADA OU CABEÇA	1121301730185	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL
- CIPLA LTD. - L.B.S. MARG - ÍNDIA
- LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A - Av. Miralcampo - ESPANHA

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
19	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 30 C/INAL CANCELADA OU CABEÇA	1121301730193	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL
- CIPLA LTD. - L.B.S. MARG - ÍNDIA
- LICONSA - LIBERAÇÃO CONTROLADA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS S/A - Av. Miralcampo - ESPANHA

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
21	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 30 CANCELADA OU CABEÇA	1121301730215	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
24	50 MCG/DOSE SUS AQUOSA NASAL CT FR PLAS OPC X 10 ML (200 DOSES) CANCELADA OU CADUCA	1121301730241	SUSPENSAO NASAL	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração NASAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
25	100 MCG/DOSE SUS AQUOSA NASAL CT FR PLAS OPC X 10 ML (200 DOSES) CANCELADA OU CADUCA	1121301730258	SUSPENSAO NASAL	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração NASAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
26	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 60 ATIVA	1121301730266	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da BUSONID CAPS

eg

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
29	32 MCG/ DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES) ATIVA	1121301730290	SUSPENSAO NASAL	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	NASAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
30	64 MCG/DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 6 ML (120 DOSES) ATIVA	1121301730304	SUSPENSAO NASAL	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	NASAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
31	32 MCG/ DOSE SUS AQUOSA NAS CT FR PLAS OPC X 3 ML (60 DOSES) ATIVA	1121301730312	SUSPENSAO NASAL	16/05/2002	24 meses
Princípio Ativo	BUDESONIDA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				

Complemento Diferencial da Apresentação

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

Via de Administração NASAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA LUZ

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
35	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 CANCELADA DE CADUCA	1121301730355	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacéutica	Data de Publicação	Validade
36	100 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 C/INAL CANCELADA DE CADUCA	1121301730363	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
40	400 MCG CAP GEL DURA PO INAL CT BL AL/PVDC X 15 C/INAL <small>ATVA</small>	1121301730401	CAPSULA GELATINOSA DURA	16/05/2002	24 meses

Princípio Ativo BUDESONIDA

Complemento Diferencial da Apresentação BUSONID CAPS

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06 - SÃO PAULO - SP - BRASIL

Via de Administração INALANTES

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda sob Prescrição Médica

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não



Voltar

Registro
atém 140

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

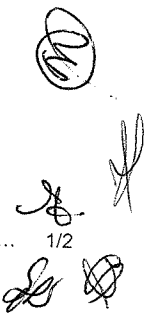
Detalhe do Produto: VENZER HCT

011275
9



Nome da Empresa Detentora do Registro	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA	CNPJ	61.230.314/0001-75	Autorização	1.00.033-3
Processo	25351.345230/2013-85	Categoria Regulatória		Data do registro	25/05/2015
Nome Comercial	VENZER HCT	Registro	100330182	Vencimento do Registro	05/2020
Princípio Ativo	CANDESARTANA CILEXETILA, HIDROCLOROTIAZIDA			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	8 MG + 12,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1003301820015	COMPRIMIDO SIMPLES	25/05/2015	24 meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	8 MG + 12,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1003301820023	COMPRIMIDO SIMPLES	25/05/2015	24 meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
3	16 MG + 12,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1003301820031	COMPRIMIDO SIMPLES	25/05/2015	24 meses

Princípio Ativo
CANDESARTANA CILEXETILA
HIDROCLOROTIAZIDAComplemento
Diferencial da


Detalhe do Produto: TEGRETOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A	CNPJ	56.994.502/0001- 30	Autorização	1.00.068-5
Processo	25992.011488/65	Categoria Regulatória		Data do registro	09/03/2001
Nome Comercial	TEGRETOL	Registro	100680085	Vencimento do Registro	12/2018
Princípio Ativo	CARBAMAZEPINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

011276

1.00.068-5

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	400 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1006800850011	COMPRIMIDO SIMPLES	09/03/2001	24 meses
	Princípio Ativo	CARBAMAZEPINA			
	Complemento Diferencial da Apresentação	-			
	Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 			
	Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL 			
	Via de Administração	ORAL			
	Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE			
	Restrição de prescrição	Venda Sob Receita de Controle Especial			
	Destinação	Comercial			
	Apresentação fracionada	Não			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	20 MG/ML SUS OR CT FR VD.AMB X 100 ML - SER DOS ATIVA	1006800850021	SUSPENSAO ORAL	09/03/2001	24 meses
	Princípio Ativo	CARBAMAZEPINA			
	Complemento Diferencial da Apresentação	-			
	Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 			
	Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL 			
	Via de Administração	ORAL			
	Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ			
	Restrição de prescrição	Venda Sob Receita de Controle Especial			
	Destinação	Comercial			
	Apresentação fracionada	Não			



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

Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda Sob Receita de Controle Especial
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1006800850062	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	09/03/2001	24 meses

Princípio Ativo CARBAMAZEPINA

Complemento Diferencial da Apresentação TEGRETOL CR

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda Sob Receita de Controle Especial

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	200 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1006800850070	COMPRIMIDO SIMPLES	09/03/2001	24 meses

Princípio Ativo CARBAMAZEPINA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação • ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Receita de Controle Especial

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1006800850089	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	09/03/2001	24 meses

Princípio Ativo CARBAMAZEPINA

Complemento Diferencial da Apresentação TEGRETOL CR

3/5

Publicação



11	200 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1006800850119	COMPRIMIDO SIMPLES	09/03/2001	24 meses
Princípio Ativo	CARBAMAZEPINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Receita de Controle Especial				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	400 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1006800850127	COMPRIMIDO SIMPLES	09/03/2001	24 meses
Princípio Ativo	CARBAMAZEPINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Receita de Controle Especial				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Voltar



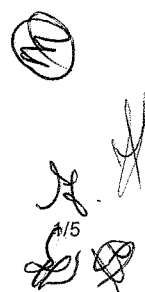
Detalhe do Produto: TEGRETOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A	CNPJ	56.994.502/0001-30	Autorização	1.00.068-5
Processo	25992.011488/65	Categoria Regulatória		Data do registro	09/03/2001
Nome Comercial	TEGRETOL	Registro	100680085	Vencimento do Registro	12/2018
Princípio Ativo	CARBAMAZEPINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	400 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 ALFA	1006800850011	COMPRIMIDO SIMPLES	09/03/2001	24 meses
Princípio Ativo	CARBAMAZEPINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Receita de Controle Especial				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML - SER DOS ALFA	1006800850021	SUSPENSAO ORAL	09/03/2001	24 meses
Princípio Ativo	CARBAMAZEPINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE VIDRO AMBAR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA LUZ				
Restrição de prescrição	Venda Sob Receita de Controle Especial				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				



Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda Sob Receita de Controle Especial

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	400 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 20 ATIVA	1006800850062	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	09/03/2001	24 meses

Princípio Ativo CARBAMAZEPINA

Complemento Diferencial da Apresentação TEGRETOL CR

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição Venda Sob Receita de Controle Especial

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	200 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1006800850070	COMPRIMIDO SIMPLES	09/03/2001	24 meses

Princípio Ativo CARBAMAZEPINA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Receita de Controle Especial

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	200 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1006800850089	COMPRIMIDO DE LIBERACAO PROLONGADA	09/03/2001	24 meses

Princípio Ativo CARBAMAZEPINA

Complemento Diferencial da Apresentação TEGRETOL CR

Publicação

11	200 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1006800850119	COMPRIMIDO SIMPLES	09/03/2001	24 meses
Princípio Ativo	CARBAMAZEPINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Receita de Controle Especial				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				



Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	400 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1006800850127	COMPRIMIDO SIMPLES	09/03/2001	24 meses
Princípio Ativo	CARBAMAZEPINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C) PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Receita de Controle Especial				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Voltar

Registro
item 173

011282

Detalhe do Produto: FOXIS

Nome da Empresa	Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A	CNPJ	60.659.463/0029-92	Autorização	1.00.573-9
Processo	25351.526256/2015-88	Categoria Regulatória		Data do registro	27/06/2016
Nome Comercial	FOXIS	Registro	105730491	Vencimento do Registro	06/2021
Princípio Ativo	CELECOXIBE			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTINFLAMATORIOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 4 ATIVA	1057304910014	CAPSULA GELATINOSA DURA	27/06/2016	24 meses
Princípio Ativo	CELECOXIBE				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	-				
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 com retenção de receita				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 ATIVA	1057304910022	CAPSULA GELATINOSA DURA	27/06/2016	24 meses
Princípio Ativo	CELECOXIBE				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL 				
Via de Administração	-				
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 com retenção de receita				
Destinação	Comercial				



Via de Administração -

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 com retenção de receita

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1057304910065	CAPSULA GELATINOSA DURA	27/06/2016	24 meses

Princípio Ativo CELECOXIBE

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração -

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 com retenção de receita

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	100 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 60 ATIVA	1057304910073	CAPSULA GELATINOSA DURA	27/06/2016	24 meses

Princípio Ativo CELECOXIBE

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração -

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 com retenção de receita

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
8	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 2 ATIVA	1057304910081	CAPSULA GELATINOSA DURA	27/06/2016	24 meses

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
11	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 7 ATIVA	1057304910111	CAPSULA GELATINOSA DURA	27/06/2016	24 meses

Princípio Ativo CELECOXIBE

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração -

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 com retenção de receita

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
12	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 8 ATIVA	1057304910121	CAPSULA GELATINOSA DURA	27/06/2016	24 meses

Princípio Ativo CELECOXIBE

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL

Via de Administração -

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 com retenção de receita

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 10 ATIVA	1057304910138	CAPSULA GELATINOSA DURA	27/06/2016	24 meses

Princípio Ativo CELECOXIBE

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

20/11/2018

Primeiro Caderno - Evernote Web

011285

16	200 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30 ATIVA	1057304910162	CAPSULA GELATINOSA DURA	27/06/2016
Princípio Ativo	CELECOXIBE			
Complemento Diferencial da Apresentação	-			
Embalagem	<ul style="list-style-type: none">Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTESecundária - CARTUCHO DE CARTOLINA			
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none">ACHÊ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. - 60.659.463/0001-91 - GUARULHOS - SP - BRASIL			
Via de Administração	-			
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 com retenção de receita			
Destinação	Comercial			
Apresentação fracionada	Não			

24
meses

cg



Voltar

Ⓢ
717

Registro
item 203.
011286
cg




Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: CILOXAN OTOLÓGICO



Nome da Empresa Detentora do Registro	NOVARTIS BIOCENCIAS S.A	CNPJ	56.994.502/0001-30	Autorização	1.00.068-5
Processo	25351.660627/2012-59	Categoria Regulatória		Data do registro	28/10/2013
Nome Comercial	CILOXAN OTOLÓGICO	Registro	100681103	Vencimento do Registro	07/2019
Princípio Ativo	cloridrato de ciprofloxacino monoidratado			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	MEDICAMENTOS COM AÇÃO NO APARELHO AUDITIVO			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Expandir Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	3,0 MG/ML SOL OTO CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML ATIVA	1006811030010	SOLUÇÃO OTOLÓGICA	28/10/2013	24 meses
Princípio Ativo	cloridrato de ciprofloxacino monoidratado				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Novartis Biociências S.A. - 56.994.502/0017-05 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	OTOLOGICA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda Sob Receita de Controle Especial				
Destinação	Comercial				

Registro
item 233
item 236

Detalhe do Produto: CARDIZEM					
Nome da Empresa Detentora do Registro	BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.	CNPJ	60.831.658/0001-77	Autorização	1.00.267-8 011287 19
Processo	25001.001316/83	Categoria Regulatória		Data do registro	15/08/1983
Nome Comercial	CARDIZEM	Registro	103670062	Vencimento do Registro	08/2023
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE DILTIAZEM			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	30 MG COM CT FR X 20 ATIVA	1036700620016	NAO POSSUI FORMA FISICA NO SIVS	15/08/1983	
2	30 MG COM CT FR X 50 ATIVA	1036700620024	NAO POSSUI FORMA FISICA NO SIVS	15/08/1983	
3	60 MG COM CT FR X 25 ATIVA	1036700620032	NAO POSSUI FORMA FISICA NO SIVS	15/08/1983	
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade

50 ATIVA

MICROGRANULOS

011288
meses
9



Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
13	SR 120 MG CAP CT FR X 10 ATIVA	1036700620139	CAPSULA GELATINOSA COM MICROGRANULOS	15/08/1983	24 meses
14	180 MG CAPGEL DURA LIB PROL CT FR VD AMB X 15 ATIVA	1036700620148	CAPSULA GELATINOSA DURA COM AÇAO PROLONGADA	15/08/1983	24 meses
15	180 MG CAP LIB GRADUAL CT FR VD AMB X 30 ATIVA	1036700620156	*****	15/08/1983	24 meses
16	240 MG CAPGEL DURA LIB PROL CT FR VD AMB X 15 ATIVA	1036700620164	CAPSULA GELATINOSA DURA COM MICROGRANULOS	15/08/1983	24 meses
17	240 MG CAP LIB GRADUAL CT FR VD AMB X 30 ATIVA	1036700620172	CAPSULA GELATINOSA DE DESINTEGRACAO GRADUAL	15/08/1983	24 meses
18	30 MG COM CT BL AL/AL X 20 ATIVA	1036700620180	COMPRIMIDO SIMPLES	15/08/1983	24 meses
19	60 MG COM CT BL AL/AL X 20	1036700620199	COMPRIMIDO	15/08/1983	24

CG

Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
24	120 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL/AL X 20 ATIVA	1036700620245	CAPSULA GELATINOSA DURA COM MICROGRANULOS	15/08/1983	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE DILTIAZEM				
Complemento Diferencial da Apresentação	CARDIZEM SR				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA - 60.831.658/0021-10 - ITAPECERICA DA SERRA - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (TEMPERATURA ENTRE 15 E 30 GRAUS C) PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
25	180 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL/AL X 16 ATIVA	1036700620253	CAPSULA GELATINOSA DURA COM MICROGRANULOS	15/08/1983	24 meses
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
26	240 MG CAP DURA LIB PROL	1036700620261	CAPSULA GELATINOSA	15/08/1983	24

Detalhe do Produto: RITALINA

Registro
item 248
item 249

Nome da Empresa	NOVARTIS BIOCIENTIAS	CNPJ	56.994.502/0001-30	Autorização	1.006008-5
Detentora do Registro	S.A				
Processo	25992.001268/55	Categoria Regulatória		Data do registro	02/10/1998
Nome Comercial	RITALINA	Registro	100680080	Vencimento do Registro	10/2019
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METILFENIDATO			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	PSICOANALETICOS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

011290
cg

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 ATIVA	1006800800014	COMPRIMIDO SIMPLES	02/10/1998	12 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METILFENIDATO				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM PROTEGER DA LUZ E UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	20 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS X 30 ATIVA	1006800800022	CAPSULA GELATINOSA DURA COM MICROGRANULOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA	02/10/1998	15 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METILFENIDATO				
Complemento Diferencial da Apresentação	RITALINA LA				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Packaging Coordinators Inc - 3001 Red Lion Road, PA 19114 - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA ALKERMES GAINESVILLE, LLC - - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM PROTEGER DA UMIDADE				
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"				

ATIVA

SIMPLES

Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METILFENIDATO
Complemento Diferencial da Apresentação	-
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO TRANSPARENTE Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL
Via de Administração	ORAL
Conservação	INDICADO NO TEXTO DE ROTULAGEM PROTEGER DA LUZ E UMIDADE
Restrição de prescrição	Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
6	10 MG CAP GEL DURA C/ MICROG LIB MOD CT FR PLAS X 30 ATIVA	1006800800065	CAPSULA GELATINOSA DURA COM MICROGRANULOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA	02/10/1998	15 meses

Princípio Ativo CLORIDRATO DE METILFENIDATO

Complemento Diferencial da Apresentação RITALINA LA

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL
- Packaging Coordinators Inc - 3001 Red Lion Road, PA 19114 - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
- ALKERMES GAINESVILLE, LLC - - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Via de Administração ORAL

Conservação CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
PROTEGER DA UMIDADE

Restrição de prescrição Venda Sob Prescrição Médica Sujeita a Notificação de Receita "A"

Destinação Comercial

Apresentação fracionada Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
7	10 MG COM CT BL AL AL X 20 ATIVA	1006800800073	COMPRIMIDO SIMPLES	02/10/1998	12 meses

Princípio Ativo CLORIDRATO DE METILFENIDATO

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - BLISTER DE ALUMINIO/ALUMINIO
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação



- ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÊUTICA LTDA. - 19.426.695/0001-04 - TABOÃO DA SERRA - SP - BRASIL

Via de Administração ORAL

3/4

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: PATANOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A	CNPJ	56.994.502/0001- 30	Autorização	1.00.068-5
Processo	25351.659723/2012-62	Categoria Regulatória		Data do registro	18/11/2013
Nome Comercial	PATANOL	Registro	100681110	Vencimento do Registro	06/2023
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE OLOPATADINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	MEDICAMENTOS COM ACAA NO APARELHO VISUAL			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1,0 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1006811100019	SOLUÇÃO OFTALMICA	18/11/2013	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE OLOPATADINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Novartis Biociências S.A. - 56.994.502/0017-05 - SÃO PAULO - SP - BRASIL ALCON COUVREUR NV - RIJKSWEG 14, PUURS, B-2870, BÉLGICA. - BÉLGICA 				
Via de Administração	OFTALMOLOGICA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	1,0 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 10 ML ATIVA	1006811100027	SOLUÇÃO OFTALMICA	18/11/2013	24 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE OLOPATADINA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Novartis Biociências S.A. - 56.994.502/0017-05 - SÃO PAULO - SP - BRASIL ALCON COUVREUR NV - RIJKSWEG 14, PUURS, B-2870, BÉLGICA. - BÉLGICA 				
Via de Administração	OFTALMOLOGICA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				

20/11/2018

Primeiro Caderno - Evernote Web

011293
eg



Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Voltar

Handwritten marks and signatures at the bottom right corner, including a circled 'E', a signature, and the number '3/3'.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: PATANOL

Nome da Empresa Detentora do Registro	NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A	CNPJ	56.994.502/0001- 30	Autorização	1.00.068-5
Processo	25351.659723/2012-62	Categoria Regulatória		Data do registro	18/11/2013
Nome Comercial	PATANOL	Registro	100681110	Vencimento do Registro	06/2023
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE OLOPATADINA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	MEDICAMENTOS COM ACAO NO APARELHO VISUAL			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1,0 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML ATIVA	1006811100019	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	18/11/2013	24 meses

Princípio Ativo CLORIDRATO DE OLOPATADINA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- Novartis Biociências S.A. - 56.994.502/0017-05 - SÃO PAULO - SP - BRASIL
- ALCON COUVREUR NV - RIJKSWEG 14, PUURS, B-2870, BÉLGICA. - BÉLGICA

Via de Administração OFTALMOLOGICA

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

Apresentação fracionada

Não

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	1,0 MG/ML SOL OFT CT FR GOT PLAS OPC X 10 ML ATIVA	1006811100027	SOLUÇÃO OFTÁLMICA	18/11/2013	24 meses

Princípio Ativo CLORIDRATO DE OLOPATADINA

Complemento Diferencial da Apresentação -

Embalagem

- Primária - FRASCO DE PLASTICO OPACO GOTEJADOR
- Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA

Local de Fabricação

- Novartis Biociências S.A. - 56.994.502/0017-05 - SÃO PAULO - SP - BRASIL
- ALCON COUVREUR NV - RIJKSWEG 14, PUURS, B-2870, BÉLGICA. - BÉLGICA

Via de Administração OFTALMOLOGICA

Conservação

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)

Restrição de prescrição

Venda sob Prescrição Médica

Destinação

Comercial

(Handwritten signatures and marks)

011295
cg

20/11/2018

Primeiro Caderno - Evernote Web




Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Voltar

Handwritten signatures and initials, including a circled 'M' and the number '3/3'.

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: Tramal Retard

Nome da Empresa	GRÜNENTHAL DO BRASIL	CNPJ	10.555.143-0001-13	Autorização	1.08.610-7
Detentora do Registro	FARMACÊUTICA LTDA.				
Processo	25351.294509/2014-68	Categoria Regulatória		Data do registro	01/06/2015
Nome Comercial	Tramal Retard	Registro	186100004	Vencimento do Registro	06/2020
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE TRAMADOL			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANALGESICOS NARCOTICOS			ATC	
Parecer Público		Bula Paciente		Bula Profissional	

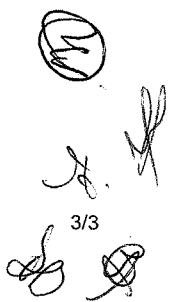
Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS OPC X 10 ATIVA	1861000040019	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	01/06/2015	60 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE TRAMADOL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GRUNENTHAL GMBH - AACHEN - - ALEMANHA Farmaceutici Formenti S.p.A - Via di Vittorio 2 - ITÁLIA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (TEMPERATURA ENTRE 15 E 30 GRAUS C)				
Restrição de prescrição	Venda Sob Receita de Controle Especial				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				
Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	100 MG COM REV LIB PROL CT BL AL PLAS OPC X 20 ATIVA	1861000040027	COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	01/06/2015	60 meses
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE TRAMADOL				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BLISTER DE ALUMINIO/PLASTICO OPACO Secundária - CARTUCHO 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> GRUNENTHAL GMBH - AACHEN - - ALEMANHA Farmaceutici Formenti S.p.A - Via di Vittorio 2 - ITÁLIA 				
Via de Administração	ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (TEMPERATURA ENTRE 15 E 30 GRAUS C)				
Restrição de prescrição	Venda Sob Receita de Controle Especial				
Destinação	Comercial				

- Farmaceutici Formenti S.p.A - Via di Vittorio 2 - ITALIA



Via de Administração	ORAL
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (TEMPERATURA ENTRE 15 E 30 GRAUS C)
Restrição de prescrição	Venda Sob Receita de Controle Especial
Destinação	Comercial
Apresentação fracionada	Não

Voltar



Consultas / Medicamentos / Medicamentos

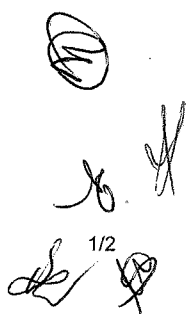
Detalhe do Produto: MAXITROL

Nome da Empresa	NOVARTIS BIOCIENTIAS	CNPJ	56.994.502.0001-30	Autorização	1.00.068-5
Detentora do Registro	S.A.				
Processo	25351.659700/2012-41	Categoria Regulatória		Data do registro	04/11/2013
Nome Comercial	MAXITROL	Registro	100681106	Vencimento do Registro	03/2022
Princípio Ativo	DEXAMETASONA, SULFATO DE NEOMICINA, SULFATO DE POLIMIXINA B			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	ANTINFECIOSOS TOPICOS-ASSOCIACOES MEDICAMENTOSAS			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas


Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1,0 MG/ML + 5,0 MG/ML + 6.000 UI/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML ATIVA	1006811060017	SUSPENSAO OFTALMICA	04/11/2013	24 meses
Princípio Ativo	DEXAMETASONA SULFATO DE NEOMICINA SULFATO DE POLIMIXINA B				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO TRANSPARENTE-GOTEJADOR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Novartis Biociências S.A. - 56.994.502/0017-05 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	OFTALMOLOGICA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	1,0 MG/G + 5,0 MG/G + 6.000 UI/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G ATIVA	1006811060025	POMADA OFTALMICA	04/11/2013	24 meses
Princípio Ativo	DEXAMETASONA SULFATO DE NEOMICINA SULFATO DE POLIMIXINA B				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BISNAGA DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ALCON CUSÍ SA - C/ CAMIL FABRA, 58 - EL MASNOU. BARCELONA - ESPANHA 				
Via de Administração	OFTALMOLOGICA				
Conservação	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C (REFRIGERADOR)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				



Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: MAXIDEX

Nome da Empresa	NOVARTIS BIOCIEENCIAS S.A	CNPJ	56.994.502/0001-30	Autorização	1.00.068-5
Processo	25351.659695/2012-39	Categoria Regulatória		Data do registro	28/10/2013
Nome Comercial	MAXIDEX	Registro	100681097	Vencimento do Registro	03/2022
Princípio Ativo	DEXAMETASONA			Medicamento de referência	-
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES TOPICO OFTALMOLOGICO SIMPLES			ATC	
Parecer Público	-	Bula Paciente		Bula Profissional	

Esconder Todas

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	1,0 MG/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G ATIVA	1006810970011	POMADA OFTALMICA	28/10/2013	24 meses
Princípio Ativo	DEXAMETASONA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - BISNAGA DE ALUMINIO Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> ALCON CUSÍ SA - C/ CAMIL FABRA, 58 - EL MASNOU, BARCELONA - ESPANHA 				
Via de Administração	OFTÁLMICA				
Conservação	CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2 E 8°C (REFRIGERADOR)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
2	1,0 MG/ML SUS OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML ATIVA	1006810970028	SUSPENSAO OFTALMICA	28/10/2013	24 meses
Princípio Ativo	DEXAMETASONA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	<ul style="list-style-type: none"> Primária - FRASCO DE PLASTICO TRANSPARENTE-GOTEJADOR Secundária - CARTUCHO DE CARTOLINA 				
Local de Fabricação	<ul style="list-style-type: none"> Novartis Biociências S.A. - 56.994.502/0017-05 - SÃO PAULO - SP - BRASIL 				
Via de Administração	OFTÁLMICA				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (TEMPERATURA ENTRE 15 E 30 GRAUS C)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Destinação	Comercial				
Apresentação fracionada	Não				